

Universidad
de La Laguna

Departamento de Medicina Física y Farmacología

Facultad de Medicina

“Desarrollo y estudio clínico de un sistema de infusión de propofol en lazo cerrado para el control del estado hipnótico basado en el índice biespectral (BIS)”

Memoria de tesis para optar al grado de doctor por la Universidad de La Laguna presentada por:

José Antonio Rebozo Morales

Directores:

Dr. Juan Albino Méndez Pérez

Dr. Ricardo Borges Jurado

La Laguna, septiembre de 2015

JUAN ALBINO MÉNDEZ PÉREZ, Doctor en Informática y Profesor Titular del área de conocimiento de Ingeniería de Sistemas y Automática del Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas, de la Universidad de La Laguna.

RICARDO BORGES JURADO, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático de Farmacología del Departamento de Medicina Física y Farmacología, de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.

CERTIFICAN: Que el trabajo original de investigación presentado por **José Antonio Rebozo Morales**, para optar al grado de doctor y relativo a *“Desarrollo y estudio clínico de un sistema de infusión de propofol en lazo cerrado para el control del estado hipnótico basado en el índice biespectral (BIS)”*, ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección. Asimismo, hacemos constar que una vez revisada la presente memoria la consideramos apta para su defensa ante el tribunal.

La Laguna, octubre de 2015.

Fdo. Prof. Juan Albino Méndez Pérez Fdo. Prof. Ricardo Borges Jurado

A todos los que quiero

Agradecimientos

A mi director de Tesis, Juan Albino Méndez, a quien estoy muy agradecido por aportar sus grandes conocimientos y formidable capacidad de trabajo. Ha liderado con gran acierto un grupo de trabajo interdisciplinar de una forma modélica.

A mi co-director de Tesis, Ricardo Borges, por ser un honor ser dirigido por un profesor y profesional poseedor de un gran curriculum y una enorme sabiduría.

A Alejandro Jiménez, por su gran ayuda en el análisis estadístico y tratamiento de los resultados.

A Eusebio Morell, por su aportación en el soporte técnico en informática y por tener siempre buena disposición para resolver cualquier problema inesperado.

A mi hermano Héctor, por su implicación, consejos y ayuda para que este proyecto saliera adelante.

A la Dra. Ana León y al Dr. Salvador Bethencourt, por su colaboración en la recogida de datos.

A mis padres, por inculcarme el valor del esfuerzo y la superación, sin su ejemplo no sería el que soy, les agradezco enormemente el apoyo que siempre me han mostrado y el amor con el que han educado a sus hijos.

A Isabel, por el gran amor, comprensión, apoyo y paciencia, que siempre me ha demostrado.

A Alexia y Álvaro, por el tiempo que no les he dedicado.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda de todos ellos.

Muchas Gracias.

Tabla de contenidos

Publicaciones	V
Índice de figuras	VII
Índice de tablas	XI
Relación de abreviaturas	XII
Resumen	XV
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Conceptos generales sobre la Anestesiología	1
1.1.1 La Anestesiología	1
1.1.2 La conciencia, la percepción y La memoria	3
1.1.3 Componentes de la anestesia	5
1.1.4 Estado anestésico	6
1.2 Farmacocinética y Farmacodinamia aplicadas a la anestesia	8
1.2.1 Farmacocinética y Anestesiología	8
1.2.2 Modelos Compartimentales	9
1.2.3 Farmacodinamia	20
1.3 Fármacos anestésicos	23
1.3.1 El propofol	23
1.3.2 El remifentanilo	27
1.4 Anestesia Intravenosa	31
1.4.1 Anestesia Intravenosa Total (AIVT)	31
1.4.2 Interacciones farmacodinámicas en anestesia	34
1.5 Monitorización.....	35
1.5.1 Conceptos de monitorización.....	35
1.5.2 Monitorización de la acción de los anestésicos sobre la función cerebral.....	36
1.5.3 Monitorización de la hipnosis en Anestesiología	40

1.6 El problema del despertar intraoperatorio.....	57
1.6.1 Despertar intraoperatorio.....	57
1.6.2 Uso de monitores de hipnosis y despertar intraoperatorio	59
1.7 Control en anestesia	60
1.7.1 Interés de los sistemas de control en anestesia	60
1.7.2 El problema del control en anestesia	61
1.7.3 Control de la hipnosis.....	62
1.7.4 Control en lazo cerrado.....	70
1.7.5 Revisión de estrategias de control en anestesia.....	78
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	89
2.1 Hipótesis de trabajo	89
2.2 Objetivos	90
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	93
3.1 Aspectos Generales.....	93
3.1.1 Normativa	93
3.1.2 Localización del estudio	93
3.2 Configuración del Hardware	94
3.3 Configuración del Software.....	97
3.3.1 Descripción de la aplicación informática	97
3.3.2 Módulo de seguridad	101
3.4 Proceso Anestésico y su Modelado	103
3.4.1 Rol del anesthesiólogo	103
3.4.2 Modelado del proceso anestésico	104
3.4.3 Modelo compartimental.....	106
3.4.4 Modelos paramétricos	109
3.5 Diseño del Controlador del Estado Hipnótico.....	112
3.5.1 Estructura de un lazo de control.....	112
3.5.2 El controlador PID	113
3.6 Compensación del retardo: el predictor de Smith.....	118

3.7 Estudio Clínico	124
3.7.1 Distribución de los pacientes.....	124
3.7.2 Protocolo del estudio clínico	126
3.8 Análisis estadístico.....	132
3.8.1 Análisis del rendimiento del controlador	132
3.8.2 Análisis comparativo.....	134
4. RESULTADOS	139
4.1 Modelo paramétrico.....	139
4.2 Estudio para ajuste del controlador PI	145
4.3 Control PI de la hipnosis	147
4.4 Control PI de la hipnosis con rechazo del retardo (Predictor de Smith)	149
4.5 Resultados del estudio clínico	150
4.5.1 Variables Demográficas	153
4.5.2 Evolución del BIS.....	154
4.5.3 Rendimiento del sistema de control sobre el BIS.....	159
4.5.4 Análisis del error de rendimiento del controlador	161
4.5.5 Tipo de cirugía y duración	163
4.5.6 Tiempo de educación anestésica	164
4.5.7 Dosis media de propofol y remifentanilo	165
4.5.8 Otras variables	166
5. DISCUSIÓN	171
5.1 Descripción del problema y aportaciones de la tesis	171
5.2 Automatismos en Anestesia	173
5.3 Elección de un controlador PID	174
5.4 Monitor del BIS.....	175
5.4.1. Elección del BIS como variable para monitorizar la hipnosis	175
5.4.2 Despertar intraoperatorio y monitores de función cerebral	178
5.4.3 Limitaciones del monitor de BIS	180

5.5 Controversia sobre valores bajos de BIS y mortalidad	181
5.6 Remifentanilo y su efecto sobre el BIS	183
5.7 Interacciones propofol-remifentanilo.....	184
5.8 Sistemas de control en lazo cerrado y TCI	187
5.9 Análisis y comparación de resultados.....	190
5.10 Limitaciones en la aplicación clínica de controladores de lazo cerrado	194
5.11 Perspectivas futuras de los sistemas de control en lazo cerrado.....	197
6. CONCLUSIONES	203
7. BIBLIOGRAFÍA.....	207

Publicaciones

Los resultados de este trabajo han dado lugar a las siguientes publicaciones.

Artículos en revistas indexadas en Journal Citation Reports (JCR, Thomson Reuters):

Adaptative computer control of anesthesia in humans. Juan Albino Méndez, Santiago Torres, José Antonio Rebozo, and Héctor Rebozo. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering Vol. 12, No. 6, December 2009: 727–734.*

Estrategias de Control en la Práctica de Anestesia. J. A. Méndez, S. Torres, J. A. Rebozo, H. Rebozo. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial 2011, 8: 241–249.*

Design and implementation of a closed-loop control system for infusion of propofol guided by bispectral index (BIS). Rebozo JA, Méndez JA, Rebozo HJ, León AM. *Acta Anaesthesiol Scand. 2012 Sep; 56(8): 1032-41.*

Comunicaciones en congresos internacionales:

Closed-loop Control of propofol infusion using the BIS: Preliminary Results. Rebozo J.A., Rebozo H.J. Méndez J.A., González-Miranda. *First World Congress of Total Intravenous Anaesthesia TCI. Venecia. Sept 2007. Book of Abstracts p134-135.*

Design of a closed loop controller for intravenous Anesthesia with propofol. Méndez J.A., Rebozo H.J., Rebozo J.A. González Miranda F., Esteban J.L., Torres S., Acosta L. *First World Congress of Total Intravenous Anaesthesia TCI Venecia. Sept 2007. Book of Abstracts p: 135.*

Índice de figuras

Figura 1. Componentes de la anestesia balanceada.....	5
Figura 2. Simulación del BIS y concentración plasmática de propofol.	12
Figura 3. Modelo tricompartmental del propofol.....	14
Figura 4. Curva efecto/concentración en el sitio de efecto.	21
Figura 5. Estructura química del propofol.....	24
Figura 6. Estructura química del remifentanilo.....	28
Figura 7. Vida media sensible al contexto del remifentanilo y otros opioides.	30
Figura 8. Simulación representando la Cp Ce y velocidad de infusión de propofol..	34
Figura 9. Vista lateral del montaje 10-20 del EEG.....	41
Figura 10. Montaje clásico 10-20 del EEG. Vista superior.....	42
Figura 11. Cambios en el EEG según el estado de conciencia.....	44
Figura 12. Conjunto de subparámetros que generan el valor del BIS.....	50
Figura 13. EEG mostrando patrón de supresión y brote posterior.	51
Figura 14. Escala del BIS y relación con el estado de conciencia y el EEG.	52
Figura 15. Montaje del electrodo del BIS y monitor de BIS A200 Vista.	53
Figura 16. Pantalla del monitor BIS A 2000 Vista.	54
Figura 17. Ilustración de una actuación en lazo abierto para la infusión de un fármaco.	64
Figura 18. Actuación en lazo cerrado con control manual por el anestesiólogo.	65
Figura 19: Esquema Básico de un sistema TCI.	67

Figura 20. Simulación de TCI Cp con el programa Tivatrainer.....	70
Figura 21- Esquema de un lazo cerrado genérico.	71
Figura 22. Configuración del hardware utilizada en el lazo cerrado.	95
Figura 23. Interfaz de la aplicación ANCYC.....	101
Figura 24. Entrada y salidas al sistema del paciente.	105
Figura 25: Diagrama de entrada/salida para el modelado del paciente.....	109
Figura 26. Ilustración de una actuación en lazo cerrado con automatismo.	113
Figura 27. Representación del error en un controlador PID.	114
Figura 28. Diagrama de bloques de un proceso controlado mediante un controlador PID.....	115
Figura 29. Diagrama de bloques del control PI de hipnosis en un paciente.	117
Figura 30. Función de un elemento de retardo.....	119
Figura 31. Diagrama de bloques del proceso anestésico incluyendo un retardo. .	119
Figura 32. Diagrama de bloques del proceso anestésico incluyendo un retardo. La variable $u(t)$ representa la velocidad de infusión de propofol.	121
Figura 33. Realimentación dejando fuera del lazo al tiempo muerto.....	122
Figura 34. Diagrama de bloques del sistema de control cuando se realimenta con una señal obtenida a partir de un modelo del paciente.....	122
Figura 35. Diagrama del bloques del sistema de control en lazo cerrado con predictor de Smith.....	123
Figura 36. BIS simulado con el modelo de Schnider y con el modelo ARX.....	124
Figura 37. Detalle del Sensor de BIS Quatro.....	127

Figura 38. BIS medido (arriba) y velocidad de infusión de propofol en un paciente sometido a cirugía	141
Figura 39. BIS medido (línea discontinua) y modelado (línea continúa) del paciente nº1.	142
Figura 40. Gráfico del error de modelado cometido (diferencia entre valor medido y el valor que devuelve el modelo) para el paciente nº1.....	143
Figura 41. BIS real del paciente 2, frente al BIS obtenido del modelo del mismo paciente.....	144
Figura 42: BIS medido del paciente 1 (línea discontinua) frente al BIS del modelo simulado a partir del paciente 2 (línea continua).	145
Figura 43. Evolución del BIS y dosis de propofol en el caso nº 9 del grupo PI.....	147
Figura 44. Evolución del BIS y dosis de propofol en el caso nº 16 del grupo PI.....	148
Figura 45. Evolución del BIS y dosis de propofol en el caso nº 30 del grupo PI.....	148
Figura 46 Evolución del BIS y dosis de propofol en el caso nº 18 del grupo PI+Smith.	149
Figura 47. Evolución del BIS y dosis de propofol en el caso nº 23 del grupo PI+Smith.	150
Figura 48. Registro del BIS del paciente nº6 perteneciente al grupo Manual.	151
Figura 49. Esquema de distribución de los sujetos incluidos en el estudio.	152
Figura 50. Oscilaciones en una paciente perteneciente al grupo PI	155
Figura 51. Evolución del BIS y velocidad de infusión de propofol de todos los casos del grupo Manual.	156

Figura 52. Evolución del BIS en todos los pacientes del grupo PI.	157
Figura 53. Velocidad de infusión de propofol en todos los casos del grupo PI.....	157
Figura 54. Evolución del BIS en todos los pacientes del grupo PI+Smith.	158
Figura 55. Velocidad de infusión de propofol en todos los casos del grupo PI+Smith.	158
Figura 56. Medias del porcentaje de tiempo total en el que el BIS se mantuvo entre 40 y 60.....	160
Figura 57. Estructura del lazo cerrado.....	186

Índice de tablas

Tabla 1. Parámetros del modelo de Schnider para el propofol.	18
Tabla 2. Bandas clásicas del EEG según la frecuencia.	43
Tabla 3. Tabla de contingencia de los grupos por género.	153
Tabla 4. Datos demográficos.	154
Tabla 5. Rendimiento de controlador en bandas.	159
Tabla 6. Análisis del rendimiento del controlador.	162
Tabla 7. Tipos de cirugía y duración.	164
Tabla 8. Tiempos de educación anestésica.	165
Tabla 9. Dosis media y DE propofol en los 3 grupos.	165

Relación de abreviaturas

Listado por orden alfabético

AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AIVT	Anestesia Intravenosa Total
ASA	American Society of Anesthesiologist
BMI	Body Mass Index (Índice de masa corporal)
CAM	Concentración alveolar mínima
Ce	Concentración en efecto
Cl	Aclaramiento
Cp	Concentración plasmática
CSS	Concentración en estado de equilibrio
DC	Dosis de carga
DE	Desviación estándar
DIO	Despertar intraoperatorio
DM	Dosis de mantenimiento
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma
EPSAC	Extended Prediction Self Adaptive Control
FC	Farmacocinética
FC/FD	Farmacocinética/ Farmacodinámica
FD	Farmacodinámica
FDA	Food and Drug Administration
FM	Frecuencia Media
GABA	Ácido γ -aminobutírico
HUC	Hospital Universitario de Canarias
Hz	Herzios
IMC	Modelo de Control Interno

kg	Kilogramo
L	Litros
mA	Miliamperios
ms	Milisegundos
μg	Microgramos
μseg	Microsegundos
MEC	Modelado de la compensación del error
MPC	Control predictivo basado en modelos
NICE	National Institute for Clinical Excellence
OAA/S	Observer's Assesment of Awareness/Sedation
PI	Proporcional Integral
PID	Proporcional Integral Derivativo
PtcCO ₂	Presión parcial transcutánea de CO ₂
RTDA	Robustness, Set-point tracking, Disturbance Rejection
S	Segundos
SEF	Spectral edge frequency
SN	Sistema Nervioso
SNC	Sistema Nervioso Central
SR	Supression rate (tasa de supresión)
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media
$t_{1/2 k_{e0}}$	Vida media k_{e0}
TCI	Target-Controlled-Infusion
TOF	Train of four (tren de cuatro)
TOF ratio	Relación del tren de cuatro
TS	Tasa de supresión
TTPE	Time to Peak Effect (tiempo de efecto máximo)
VAS	Visual Analogue Scale (Escala Analógica Visual)
Vss	Volumen steady state (Volumen en estado de equilibrio)

Resumen

INTRODUCCIÓN: La tendencia actual en Anestesiología persigue una administración individualizada de fármacos en el paciente. Sin embargo, el efecto de los anestésicos presenta una gran variabilidad inter e intraindividual. Para estimar el efecto farmacodinámico del propofol se utilizan los monitores de EEG procesado, siendo el índice bispectral (BIS) el más aceptado. Con el fin de aumentar la eficiencia del proceso anestésico, se ha propuesto la aplicación de técnicas de control automático como los sistemas en lazo cerrado, donde un controlador mide los niveles de una variable y ajusta una intervención como respuesta.

En este trabajo se describe el diseño, modelado y estudio clínico de un sistema en lazo cerrado que integra un controlador Proporcional Integral (PI), capaz de gobernar la velocidad de infusión de propofol en función de su efecto sobre el BIS. El controlador funciona básicamente analizando el error o la diferencia del error, entre el BIS diana y el BIS monitorizado y tratará de eliminarlo o reducirlo. El control del componente hipnótico de la anestesia presenta un retardo inherente, se plantea la hipótesis de que un predictor de Smith incorporado en un controlador PI pueda mejorar su rendimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS: Este estudio se desarrolló en 3 fases. En primer lugar se realizó un registro en lazo abierto en un grupo de 12 pacientes anestesiados con propofol y remifentanilo, con los datos recogidos se realizó el estudio de obtención de un modelo paramétrico *off-line* como alternativa a los modelos compartimentales.

La segunda fase consistió en un ajuste fino de los parámetros del controlador tipo PI en 10 pacientes, con un procedimiento basado en técnicas de simulación utilizando el modelo obtenido.

La tercera fase fue el estudio clínico, para lo que se reclutó a 84 pacientes ASA I-II, programados para intervenciones quirúrgicas electivas con una duración mayor de 30 min. Se distribuyeron de forma aleatoria en 3 grupos. Un primer grupo de 29 pacientes que se anestesiaron con una técnica AIVT (Anestesia

Intravenosa Total) de propofol y remifentanilo con control manual (GM) en lazo abierto, según la práctica anestésica estándar. El propofol fue ajustado manualmente por el investigador según el valor del BIS. En los 3 grupos, el remifentanilo se mantenía en infusión continua y no se modificaba en función del BIS, se aplicó el mismo protocolo analgésico a todos los pacientes. Un segundo grupo de 30 pacientes, anestesiados con una técnica de AIVT en lazo cerrado de propofol realimentado por los valores del BIS y con un controlador ajustado del tipo Proporcional Integral (GPI). Un tercer grupo de 25 pacientes que fueron anestesiados también con una técnica de AIVT en lazo cerrado de propofol realimentado por los valores del BIS y con un controlador Proporcional Integral que incorporaba un predictor de Smith (GPI+Smith).

Se estudiaron los porcentajes de tiempo que el BIS se mantuvo dentro de distintas franjas de interés. Además se realizó un comparación del error de rendimiento PE (Performance Error), la MDPE (mediana del error de rendimiento, MDPAE (mediana absoluta del error de rendimiento), la oscilación, el offset y el global score entre los 3 grupos.

RESULTADOS: Los 3 grupos resultaron comparables en cuanto a sus variables demográficas y tipo de cirugía. Fue posible ajustar un controlador tipo PI con un procedimiento basado en técnicas de simulación utilizando un modelo obtenido de pacientes reales. El porcentaje de tiempo en el que valores del BIS se mantuvieron entre 40 y 60 fue de $61,2 \pm 15,1$ en el GM, con una diferencia significativa ($p < 0,001$) con respecto a los otros 2 grupos de control automático, $73,7 \pm 14,6$ en el GPI y $78,1 \pm 10,6$ en el GPI+Smith. El tiempo en que BIS mantuvo valores > 65 durante el mantenimiento anestésico fue de $5,1 \pm 6,8$ en el GM, de $1,7 \pm 1,6$ y de $1,3 \pm 1$ en el GPI+Smith. El porcentaje de tiempo con valores de BIS < 40 fue de $27,1 \pm 17$ en el GM ($p < 0,001$), de $13,6 \pm 10,5$ en el GPI y de $13,9 \pm 9,1$ en el GPI+Smith respectivamente.

La MDPE fue de $-10 \pm 9,1$ en el GM, diferencia significativa ($p < 0,001$) con respecto a los otros 2 grupos, de $2,5 \pm 5,1$ en el GPI y de $-2,2 \pm 5,2$ en el GPI+Smith. La MDPEA resultó de $16,5 \pm 4,8$ en el GM, de $12,1 \pm 13,7$ en el GPI y de $11,2 \pm 2,9$ en el GPI+Smith. El valor de la oscilación fue de $10,6 \pm 3,1$ en el GM ($p=0,61$), de $11,2 \pm 3$ en el GPI y de $10,8 \pm ,97$ en el GPI+Smith. En el GM, El offset fue $-3,8 \pm 4,7$ ($p < 0,015$), de $-1,1 \pm 2,5$ en GPI y de $-1,4 \pm 2,2$ en el

GPI+Smith. Con respecto al global score se obtuvo en valor de $50,9 \pm 25,7$ en el GM ($p < 0,001$), de $34,9 \pm 17,4$ en el GPI y de $28,9 \pm 1,4$ en el GPI+Smith.

CONCLUSIONES: El estudio demostró que es factible el desarrollo y la aplicación para la administración de propofol guiado por el BIS de un controlador tipo PI. El predictor de Smith, diseñado para abordar el problema del retardo en el paciente, también fue implementado satisfactoriamente. Estos controladores, más simples que otras propuestas existentes, no dependen, ni requieren de la utilización de modelos farmacocinéticos / farmacodinámicos.

El sistema en lazo cerrado con un controlador PI, fue capaz de mantener los valores del BIS dentro de unos límites predeterminados durante la anestesia general. El control automático superó en rendimiento a la administración de propofol con control manual en lazo abierto, sin que esto suponga un riesgo adicional en cuanto a la seguridad para los pacientes. La implementación de un Predictor de Smith mejoró el comportamiento obtenido con el controlador PI. Sin embargo, no se observaron mejoras significativas desde el punto de vista estadístico en el rendimiento del Predictor de Smith con respecto al control PI.

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Conceptos generales sobre la Anestesiología

1.1.1 LA ANESTESIOLOGÍA

Aunque la Anestesiología como especialidad médica es de aparición relativamente reciente, hace ya tiempo que está consolidada y fundamentada en sólidos conocimientos científicos. Sin embargo, permanece en cierta forma, como una mezcla de ciencia y arte. La Anestesiología constituye uno de los pilares de la medicina actual, en los que se basa la seguridad de los actos quirúrgicos y de otros procedimientos no quirúrgicos de la medicina moderna. Los actos anestésicos son una de las prácticas más frecuentes de la medicina actual y su número es progresivamente ascendente. La cartera de servicios de los hospitales, incorpora cada vez más prestaciones sanitarias que requieren del concurso de los anestesiólogos. La apuesta y el avance conseguido en busca de una mayor seguridad de los pacientes han sido notables en los últimos tiempos.

El acto anestésico tiene como misión proteger de forma íntegra, tanto física como psicológicamente, al paciente de la agresión que supone cualquier intervención diagnóstica o terapéutica invasiva. Experimentar incomodidad, molestias o dolor está implícito en la mayoría de los procedimientos que requieren técnicas anestésicas. Esta es la razón de que cada vez se solicite más frecuentemente cobertura por parte de diferentes especialistas hospitalarios a los servicios de anestesia.

La anestesia general se puede definir como un estado reversible de depresión del SNC inducida por fármacos, que produce una pérdida de la respuesta a la percepción y a todos los estímulos externos (Evers, Crowder 2006). Este estado de anestesia general comprende inconsciencia, amnesia, analgesia e inmovilidad con mantenimiento de la estabilidad fisiológica. Se incluye una supresión de la experiencia de la cirugía, lo cual puede ser conseguido por medio de una supresión de la conciencia del paciente o por asegurarle una desconexión del entorno en un estado análogo a un sueño REM (Nir, Tononi 2010).

1. INTRODUCCIÓN

El dolor se puede definir como la sensación molesta o desagradable producida por un estímulo nociceptivo, que puede ser real o percibido como tal, con un componente emocional y otro de respuesta con actos reflejos. Los pacientes en estado de anestesia general, no perciben dolor de forma consciente, realmente falta el componente subjetivo implícito en la definición. De forma fisiológica los pacientes experimentan una respuesta general inespecíficas al estrés. Se produce taquicardia, hipertensión, aumento de la liberación de hormonas en respuesta al estrés, cambios inmunológicos, etc.

En su actividad, diaria, los anestesiólogos utilizan una combinación de varios fármacos anestésicos muy potentes, existiendo un riesgo evidente si su manejo fuera inadecuado. Para mantener unos estándares de seguridad, se apoyan en los conocimientos de la Farmacología Clínica aplicados a la anestesia. El objetivo del desarrollo de este cuerpo teórico es aportar a los médicos la información suficiente y necesaria para tomar decisiones racionales sobre la elección y administración de los fármacos, con el fin de proporcionar un estado anestésico adecuado a los pacientes. El índice terapéutico de un fármaco se define como la relación entre la dosis letal en el 50% de la población, dividido por la dosis efectiva para el 50% de los individuos. Este índice es en muchos fármacos de uso habitual del orden de varios cientos o miles de veces. Sin embargo, en los anestésicos, el índice terapéutico es sólo 3 ó 4 veces mayor. El arsenal de fármacos anestésicos posee potentes efectos clínicos, con estrechos márgenes terapéuticos.

En los últimos 50 años, sobre todo en los países desarrollados, se constata una clara reducción en la morbilidad relacionada con la anestesia y la mortalidad perioperatoria (Bainbridge et al. 2012) calculándose en 25 de cada 1.000.000 intervenciones. Este descenso se registra a pesar de que se intervienen cada vez pacientes con mayor riesgo y complejidad quirúrgica. La explicación engloba un esfuerzo conjunto de mejora permanente en la atención perioperatoria a los pacientes. Afortunadamente, en la actualidad, la mortalidad anestésica es muy poco frecuente, pero otras complicaciones, como el dolor postoperatorio, las náuseas o los vómitos son comunes y resultan desagradables para los pacientes.

La mejora en el equipamiento anestésico y el alto grado de monitorización de los quirófanos modernos pretenden proporcionar herramientas para anestesiarse de forma más exacta y segura. La tendencia actual es hacia una administración anestésica individualizada. La monitorización fiable de la acción de los agentes hipnóticos sobre el SNC, ha sido un objetivo largamente perseguido por los anestesiólogos. El análisis y procesado de la señal del EEG han permitido el desarrollo de monitores de hipnosis. La aplicación de técnicas de control automático en la Anestesiología tiene enorme interés para aumentar la eficiencia del proceso anestésico. Un sistema de lazo cerrado es aquel donde un controlador monitoriza los niveles de una variable del sistema y ajusta una intervención como respuesta para controlarlo.

Por tanto, está justificado investigar en el desarrollo de automatismos en la Anestesiología que mejoren la exactitud de la dosificación de los anestésicos. La experiencia de nuestro grupo de investigación junto con la acumulada por otros grupos a nivel internacional, demuestra que este tipo de aplicaciones pueden ser implementadas con éxito en quirófano y son acogidas con interés por parte del colectivo anestésico.

1.1.2 LA CONCIENCIA, LA PERCEPCIÓN Y LA MEMORIA

Conciencia deriva del vocablo latino *conscientia* (con conocimiento). Se define como *la propiedad del espíritu humano de reconocerse en sus atributos esenciales y en todas las modificaciones que en sí mismo experimenta*. Es el acto psíquico mediante el cual una persona se percibe a sí misma en el mundo. Supone ser consciente de uno mismo y de su entorno. A diferencia del estado de alerta con capacidad de despertar, la conciencia es totalmente dependiente de la corteza cerebral, pero es esencial que existan interacciones, especialmente córtico-talámicas, para tener una forma de conciencia desarrollada y compleja.

Se necesita focalizar nuestra atención para que se produzca la conciencia de algo. Es imprescindible que existan interacciones entre diversas áreas corticales para la conciencia. La atención incluye la dirección selectiva de los procesos mentales. Existe una relación entre la atención, el estado de alerta y la percepción. La conciencia se ha localizado en la corteza cingulada anterior,

1. INTRODUCCIÓN

el lóbulo parietal inferior, con conexiones con el tálamo, la formación reticular y la memoria.

El estado de alerta es esencial para la percepción consciente con recuerdo posterior y se correlaciona con un estado de vigilia con los ojos abiertos. Un paciente puede ser despertado de un estado similar al sueño fisiológico. Espontáneamente ocurren ciclos de vigilia y sueño. La ausencia de esta capacidad de despertar y el permanecer inconsciente es lo que se denomina estado de coma.

El estado vegetativo persistente representa un estado de alerta pero sin conciencia. En esta condición, el paciente puede ser despertado de su sueño, presentando ciclos espontáneos de vigilia y el sueño. Sin embargo, no hay evidencia de percepción del entorno, ni de memoria o cualquier reacción elaborada ante estímulos externos.

En el mantenimiento del estado de alerta, y de la conciencia tiene gran importancia el Sistema Reticular Activador Ascendente, constituido por una colección de redes neuronales con interconexiones y proyecciones desde el tronco del encéfalo hasta el tálamo y el córtex cerebral. Incluye diferentes sistemas con varios neurotransmisores permite selectivamente filtrar información hacia niveles superiores.

La sensación se refiere a la conciencia de la recepción de señales de receptores sensoriales periféricos. Existen diferentes modalidades de sensaciones primarias que pueden ser somatosensoriales, visuales, auditivas, vestibulares, olfatorias, gustativas y viscerales. Estas se conectan con áreas sensoriales primarias en la corteza que a su vez se conecta con otras áreas corticales de asociación.

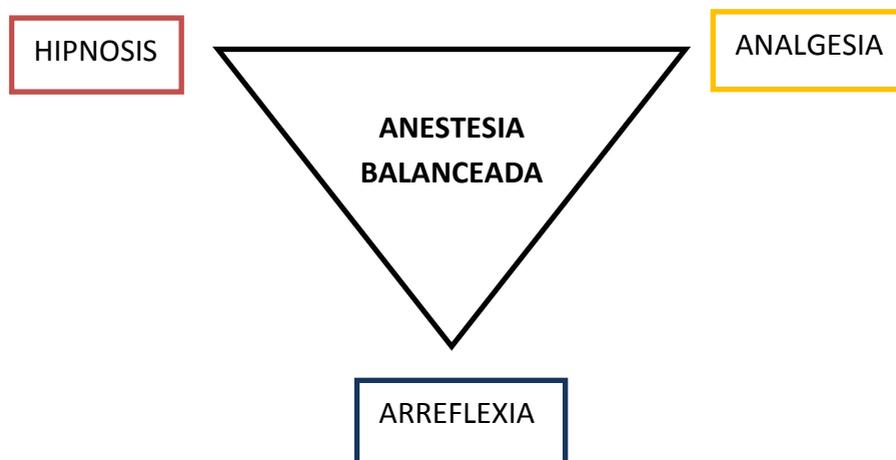
La percepción implica un procesamiento posterior de la información sensorial, añadiendo un concepto simbólico de lo que está sucediendo en el mundo exterior. Por lo general, una percepción anula una sensación, es decir, somos conscientes de un evento externo o un objeto en vez del hecho de estar recibiendo una sensación.

La memoria se refiere a la retención a corto, medio o largo plazo de las actividades mentales, utilizando la conciencia. No toda la información procesada por el cerebro, ni el comportamiento resultante ocurre de forma consciente. El cerebro es capaz de registrar fenómenos internos o externos sin que pasen a la esfera cognitiva consciente. Muchas veces estamos actuando, en cierta manera, sin pensar. En un momento dado puede llegar a pasar un umbral que requiera nuestra atención. La amnesia es la pérdida de la capacidad de recordar, siendo una situación generalmente reversible en la acción de los anestésicos en el SNC.

1.1.3 COMPONENTES DE LA ANESTESIA

Clásicamente se consideraban tres componentes básicos de la anestesia general: la hipnosis, la analgesia, y la relajación muscular. La hipnosis está en relación con la pérdida de la conciencia, la analgesia con el control de la respuesta al dolor y la relajación muscular con la inmovilidad necesaria durante la cirugía.

FIGURA 1. COMPONENTES DE LA ANESTESIA BALANCEADA.



En la figura 1 se representa la separación de los componentes de la anestesia balanceada según la triada de Gray (Gray and Rees 1952), que incluye la

1. INTRODUCCIÓN

analgesia que incorpora las repuestas somáticas y autonómicas, la hipnosis que abarca conciencia, memoria, recuerdo y la arreflexia en relación con la inhibición de las repuestas reflejas.

En los comienzos de la anestesia histórica, se utilizaba un único agente anestésico, por tanto, generalmente eran necesarias altas dosis del mismo y se definían una serie de integrantes: analgesia, inconsciencia, relajación muscular y estabilidad vegetativa. La supresión del movimiento ante un estímulo nociceptivo tiene que ver, principalmente con la actuación de los anestésicos a nivel medular. La mayoría de los anestésicos no inhalatorios no tienen una buena correlación entre su actuación sobre centros superiores y medulares (Antognoni et al. 2003).

La homeostasis es el conjunto de fenómenos de autorregulación encaminados al mantenimiento de la constancia en las propiedades y la composición del medio interno de un organismo. Pues bien, uno de los objetivos fundamentales de la anestesia es mantener la homeostasis. Se aportó por parte de Lundy en 1926 el concepto de anestesia balanceada, consistente en la teoría de que el balance de agentes y técnicas (premedicación, regional, general con varios agentes) puede ser usado para producir los diferentes componentes de la anestesia como la analgesia, la amnesia, la relajación muscular y la abolición de reflejos autonómicos. Hoy en día se ha generalizado el concepto de anestesia balanceada a la combinación de varios fármacos anestésicos para cada uno de los componentes de la anestesia.

1.1.4 ESTADO ANESTÉSICO

Para conseguir un estado anestésico satisfactorio, además de suprimir la conciencia y conexión con el entorno, es necesario proporcionar analgesia y/o bloqueo nociceptivo para prevenir, tanto la activación del SNC (despertar), como las repuestas neurohormonales y cardiovasculares durante la cirugía. Finalmente, en determinadas intervenciones quirúrgicas, se requiere una cierta inmovilidad para facilitar la labor del cirujano y la exposición del campo quirúrgico.

En la práctica clínica se busca un equilibrio adecuado entre la cantidad de anestésico administrado y el estado de conciencia del paciente. La intensidad

de la estimulación quirúrgica es variable durante la cirugía, y por otra parte, los efectos secundarios de depresión cardiovascular producidos por los agentes anestésicos limitan su dosis máxima. Pueden darse situaciones de desequilibrios entre los requerimientos anestésicos y las dosis administradas. La infradosificación de anestésicos puede ocurrir por fallo del equipo suministrador o por error en el cálculo de la dosis (Domino et al. 1999). Una dosificación excesiva puede también ser perjudicial para el paciente, incluso a medio o largo plazo (Monk et al. 2005), especialmente en sujetos debilitados o con enfermedades asociadas graves.

Básicamente, se puede administrar anestesia general de dos formas. La Por una parte, la anestesia intravenosa, que utiliza una combinación de agentes hipnóticos, analgésicos y bloqueantes neuromusculares administrados a través de catéteres intravenosos. Y por otra parte, la anestesia inhalatoria, que se administra por vía respiratoria a través de unos dispositivos, llamados vaporizadores, que permiten la mezcla del agente anestésico con el gas inspirado que ventila al paciente. Se regula la concentración administrada y permite la medida de la concentración espirada proveniente del paciente.

En la actualidad, sólo se utilizan de forma rutinaria unos pocos fármacos de cada grupo farmacológico para producir anestesia por vía intravenosa. Los anestésicos intravenosos son utilizados generalmente por su acción más rápida y suave que los agentes anestésicos inhalatorios. También se pueden utilizar para el mantenimiento anestésico, bien solos o combinados con óxido nitroso. Se pueden administrar en bolos intermitentes repetidos en procedimientos de corta duración o en perfusión continua intravenosa cuando se precisa una duración mayor. Otros usos de los anestésicos intravenosos incluyen sedaciones durante técnicas anestésicas regionales, en las unidades de reanimación y de críticos o en el tratamiento del status epiléptico.

Curiosamente, la monitorización del estado anestésico o del grado de hipnosis, todavía no es aceptada como una práctica general entre todos los anestesiólogos. Una causa es que la fiabilidad de los cambios en el nivel de conciencia producido por la anestesia general están aún por identificar de una forma definitiva (Palanca et al. 2009). Para valorar si un paciente está

1. INTRODUCCIÓN

adecuadamente anestesiado sin un monitor de EEG procesado, se realizan estimaciones sobre efectos o acciones indirectas de los fármacos en el SNC. Se evalúan el movimiento del paciente, los cambios en la presión arterial, la frecuencia cardiaca, el tono muscular y las estimaciones basadas en estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos previos. Estos signos se ha demostrado que no son totalmente fiables y además el movimiento del paciente se suprime cuando se utilizan relajantes musculares (Sandin et al. 2000).

Con los agentes inhalatorios, para valorar en qué estado anestésico se encuentra el paciente, lo que se suele recomendar, además de los signos indirectos ya mencionados, es medir el porcentaje de agente halogenado espirado, medido en la muestra extraída de la rama espiratoria del circuito respiratorio del paciente. Esto obviamente, no se puede realizar cuando se utilizan anestésicos intravenosos.

1.2 Farmacocinética y Farmacodinamia aplicadas a la anestesia

1.2.1 FARMACOCINÉTICA Y ANESTESIOLOGÍA

La Farmacocinética se puede definir como la aplicación de las matemáticas para describir cómo el organismo maneja los fármacos, incluyendo el paso de un fármaco a través de los distintos compartimentos del organismo.

Trata de explicar mediante unos cálculos, el comportamiento de un fármaco en un organismo vivo, con sus procesos de distribución, metabolismo y eliminación. La eliminación es un término inespecífico que incluye todo proceso que elimina fármaco del plasma. La redistribución es la vuelta hacia el plasma y la excreción lo elimina definitivamente. Los metabolitos pueden tener actividad farmacológica y prolongar su duración de acción. El aclaramiento se define como el volumen de plasma del cual tiene lugar la eliminación total (o distribución) del fármaco por unidad de tiempo.

Los datos para los cálculos se obtienen generalmente de determinaciones de los niveles plasmáticos después de una administración, ya sea en dosis única o en infusión continua y examinar la evolución de los cambios en las concentraciones plasmáticas (C_p) en el tiempo. Existe una relación matemática entre una dosis administrada y los cambios resultantes

observados en la Cp. Esta relación permite obtener modelos farmacocinéticos, de modo que se puede usar para facilitar el cálculo de los regímenes de dosificación y guiar la administración.

El organismo humano no se comporta, generalmente, como un único compartimento homogéneo, las concentraciones plasmáticas se ven afectadas por la eliminación, el metabolismo y la redistribución a otros tejidos como corazón, cerebro, hígado, músculo etc. Los modelos matemáticos que describen esta situación son muy complejos. Sin embargo, se puede hacer una aproximación razonable del comportamiento de muchos fármacos como si una vez administrados, se distribuyeran en dos o tres compartimentos.

Todos estos procesos no son estáticos sino que cambian según la población y la metodología utilizada. Los modelos FC se obtienen, por lo general, a partir de voluntarios sanos y en situaciones más o menos controladas, casi nunca en situaciones reales como una intervención quirúrgica. Por eso, los modelos iniciales se han mejorado con la inclusión de covariables, de esta manera, se considera que ese modelo FC concreto se pueda extender a una población de sujetos más amplia.

En la aplicación terapéutica de muchos fármacos, fuera del ámbito anestésico, el tiempo para ver un comienzo de efecto o desaparición varía en función de días o semanas. En un quirófano, necesitamos que los anestésicos actúen rápidamente, en cuestión de minutos. Los conocimientos FC y FD son fundamentales en la anestesiología y tienen la finalidad de determinar la dosificación óptima con la mayor precisión matemática y exactitud clínica posible.

1.2.2 MODELOS COMPARTIMENTALES

1.2.2.1 TIPOS DE MODELOS COMPARTIMENTALES

Los modelos compartimentales que se han utilizado para explicar la FC de muchos anestésicos, se basan en dividir el organismo como si estuviera estructurado en un número hipotético de espacios o compartimentos interrelacionados.

1. INTRODUCCIÓN

Una característica de la FC de un bolo intravenoso, es que los niveles plasmáticos rápidamente aumentan y disminuyen. En un modelo monocompartimental después de un bolo único, se produce un descenso de concentración frente al tiempo con un comportamiento monoexponencial. El perfil de concentración versus tiempo para llegar al estado de equilibrio es el reverso de la eliminación. Se puede expresar con la siguiente fórmula:

$$Cp(t) = C_{ss}(1 - e^{-kt}) \quad (1)$$

donde $Cp(t)$ = concentración en el tiempo t ; C_{ss} = concentración en estado de equilibrio; k es la constante de velocidad en relación con la $t_{1/2}$ de eliminación y t es el tiempo desde el comienzo de la infusión. También se puede expresar con la siguiente fórmula:

$$Cp_{(n)} = C_{ss}(1 - (1/2)^n) \quad (2)$$

donde $Cp_{(n)}$ es la concentración en n vidas medias. Indica que durante una infusión constante, la concentración alcanza el 90% de la concentración en estado de equilibrio después de 3,3 vidas medias, lo cual tiene utilidad en la aplicación clínica.

Los fármacos con carga iónica permanente tienen bajos volúmenes de distribución y se ajustan bien a un modelo bicompartimental (el pancuronio, por ejemplo). Se usan una serie de constantes que describen la velocidad con que ocurren estos procesos. Otros fármacos más liposolubles como el fentanilo y el propofol, tienen un volumen de distribución periférica (V_3) muy grande en comparación con el volumen del compartimento central (V_1). En estos casos, el descenso de los niveles plasmáticos tras un bolo, muestra un comportamiento que se ajusta a mejor a un modelo tricompartmental. La velocidad de paso a los compartimentos es variable. Los órganos y tejidos se

clasifican según su riqueza en vasos sanguíneos en: un compartimento central de relleno inmediato (V_1), un segundo compartimento rápido conformado fundamentalmente por el músculo y tejidos bien vascularizados (V_2) y otro compartimento de intercambio lento pobremente perfundido representado por la grasa (V_3). No se corresponden con volúmenes reales del organismo. Los tamaños de éstos pueden variar de un fármaco a otro y están influidos por las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

En este modelo se producen 3 fases. En una primera llamada distribución, decae rápidamente el nivel en plasma puesto que el fármaco se dirige hacia los tejidos bien perfundidos. En una segunda fase los niveles continúan descendiendo, pero ya más lentamente. El fármaco que está acumulado en los tejidos periféricos puede comenzar a regresar al compartimento plasmático. En la tercera fase el descenso es más lento y el fármaco es eliminado del organismo. In vivo, estos tres procesos no son consecutivos sino que ocurren de forma simultánea.

1.2.2.2 CONCEPTO DE BIOFASE Y K_{EO}

Con los fármacos comúnmente utilizados en Anestesiología por vía intravenosa, se produce un cierto retraso entre un determinado nivel plasmático y el efecto que produce el fármaco. Se constató que existe una histéresis en la relación entre C_p y el efecto clínico que se estimaría por los niveles plasmáticos. Este retraso está originado, entre otras causas, por el tiempo necesario para lograr el equilibrio entre la C_p y el sitio de efecto, situado en el cerebro. Esta histéresis representa un conjunto de sucesos, como la difusión del fármaco para el sitio de efecto, la unión al receptor y potenciales efectos en receptores a distancia.

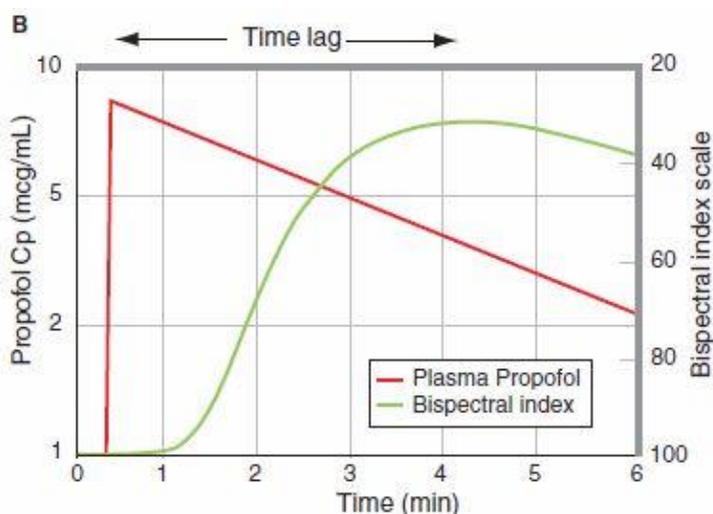
Para modelar este fenómeno, se postuló la existencia de un compartimiento hipotético, el compartimento de la biofase, en el que se distribuye el anestésico y que está en equilibrio con la C_p . Este sitio de efecto representa un espacio teórico, que no tiene ninguna analogía anatómica y es donde el fármaco ejerce su efecto.

En la figura 2 se puede apreciar una simulación de la evolución del nivel de propofol en plasma y el BIS tras un bolo de propofol de 2 mg kg^{-1} en un sujeto

1. INTRODUCCIÓN

de 70 kg. Las líneas rojas y verdes representan la Cp y el BIS, respectivamente. El eje vertical del lado derecho para el BIS está invertido. Se representa la histéresis entre el pico del nivel plasmático propofol y el momento del mayor descenso del BIS.

FIGURA 2. SIMULACIÓN DEL BIS Y CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE PROPOFOL.



Tomado de Longnecker et al: Anesthesiology, 1st edition. New York: McGraw-Hill, 2008, chapter 39. 2008 The McGraw-Hill Companies.

La evolución en el tiempo del equilibrio entre plasma y sitio de efecto se describe matemáticamente con una constante de primer orden (Verotta et al. 1987), llamada K_{e0} . Aunque, en rigor, es la constante que describe la velocidad de desaparición de un compartimento virtual llamado lugar de efecto. Define el cambio proporcional en cada unidad de tiempo del gradiente de concentración entre plasma y sitio de efecto. Influye en la velocidad en acceder y abandonar un fármaco la biofase. Es posible que incluso el mismo anestésico tenga una K_{e0} diferente para distintos efectos farmacológicos.

Después de un bolo, el tiempo de efecto pico en la biofase está en función tanto de la FC plasmática como de la K_{e0} . Se considera que al tener la biofase un volumen despreciable, se puede asumir que no hacen falta las dos constantes, de entrada y salida de sitio de efecto. La $t_{1/2 k_{e0}}$ es el tiempo en que la concentración en el sitio del efecto alcanza el 50 % de la concentración plasmática cuando ésta se mantiene constante.

La K_{e0} tiene mayor importancia en la administración de bolos, sobre todo al principio, que en infusiones de larga duración, cuando las concentraciones del plasma y efecto están mucho más cerca de un equilibrio. Permite predecir con exactitud la aparición y la evolución en el tiempo del efecto del fármaco. La magnitud de la relativa sobredosis plasmática que estima el sistema depende de forma directa de la K_{e0} y de la estimación del descenso de la C_p que proporciona el modelo. Si la K_{e0} es más pequeña (más lenta) los picos plasmáticos serán mayores.

Actualmente no existen métodos experimentales para estimar de forma directa las concentraciones en el sitio de efecto de los anestésicos intravenosos. Sin embargo, los cambios en el tiempo de la concentración en el sitio de efecto se pueden estimar mediante el registro de una medida de un efecto clínico, que luego se usa para generar una estimación de la K_{e0} . Para su obtención, dependemos de la fiabilidad de los monitores del efecto que queremos medir. Se utiliza una técnica de modelado combinado FC/FD. Esto se hace realizando mediciones concomitantes de las concentraciones en plasma del anestésico y registrar simultáneamente el efecto clínico en una población de estudio durante y después de la administración de un bolo, una infusión, o una combinación de las dos.

1.2.2.3 MODELO TRICOMPARTIMENTAL DEL PROPOFOL

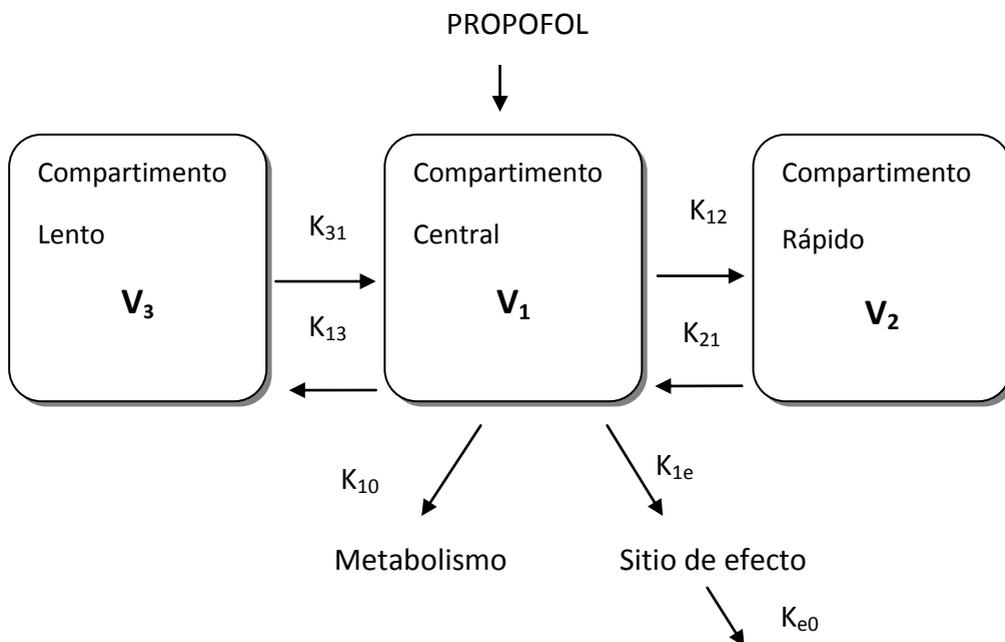
En un modelo tricompartmental, la representación de la evolución en el tiempo de una dosis bolo no es una línea recta sino una curva descendente. Esta curva presenta unas características comunes en la mayoría de los anestésicos liposolubles cuando se administran por vía intravenosa en bolo. En primer lugar, las concentraciones disminuyen continuamente con el tiempo. En segundo lugar, la tasa de disminución es inicialmente pronunciada

1. INTRODUCCIÓN

pero se vuelve continuamente menos pronunciada, hasta llegar a una parte que se asemeja a una línea logarítmica.

El propofol se adapta bastante bien a un modelo tricompartmental, con una distribución rápida desde el compartimento central (V_1) al compartimento tisular (V_2), junto a un paso lento a tejidos mal perfundidos (V_3). El compartimento central (V_1), representa la sangre o el plasma, es el único en el que ocurre la entrada y salida del organismo de un fármaco. Este compartimento V_1 describe un volumen en un modelo en estado de equilibrio y se corresponde con el volumen aparente en el que se distribuye en una infusión prolongada. Es el que modela los cambios en la concentración plasmática del medicamento en cuestión. Los otros compartimentos representan distintas partes del organismo que pueden captar temporalmente fármaco y posteriormente devolverlo al plasma. En la figura 3 se representa un esquema del modelo tricompartmental del propofol.

FIGURA 3. MODELO TRICOMPARTIMENTAL DEL PROPOFOL.



Las constantes de velocidad de distribución intercompartimental, K_{12} , K_{21} , K_{13} , K_{31} , describen la proporción de fármaco que se intercambia por unidad de tiempo. La constante de velocidad de eliminación del plasma del compartimento central (K_{10}) representa la excreción. K_{12} y K_{13} representan las constantes de velocidad de paso a los diferentes compartimentos V_2 y V_3 . A su vez, K_{21} y K_{31} representan el movimiento de un fármaco hacia el compartimento central desde los periféricos una vez que los gradientes de concentración cambian. La constante K_{e0} representa la constante de eliminación del sitio de efecto.

Si queremos mantener una C_p estable de propofol, después de la administración de un bolo inicial, la dosis de mantenimiento tiene que compensar la que se redistribuye hacia los otros compartimentos. Según se va produciendo la redistribución entre los diferentes compartimentos, se repone por medio de una infusión continua la cantidad que se va eliminando. Esta situación de equilibrio se estima que se va producir una vez transcurridas 5 vidas medias (Sepúlveda 2011). Cuando no se dispone de modelos FC, estos cambios de velocidad de infusión se tienen que realizar de forma manual por el clínico.

En los modelos multicompartmentales, para calcular con exactitud una dosis hay que tener en cuenta una serie de variables, ya que predecir la evolución en el tiempo del comportamiento de fármacos que siguen modelos bi o tricompartmentales por simple intuición, no resulta nada simple y es difícil de realizarla de forma precisa en un quirófano

Un parámetro FC usado con frecuencia es el volumen de distribución en estado de equilibrio V_{ss} (*Volumen steady state*) que es la suma de todos los volúmenes en los que se distribuye el fármaco ($V_{ss} = V_1 + V_2 + V_3$).

Para regular la velocidad de infusión en perfusión continua, tienen gran importancia una serie de parámetros, como son el V_1 y el aclaramiento desde el compartimento central (Cl_1). El tamaño del V_1 es trascendente porque implica que el bolo inicial tiene que ser de mayor cantidad, además influye en el paso a otros compartimentos (Sepúlveda 2011). El V_1 influye en los

1. INTRODUCCIÓN

volúmenes de los otros compartimentos periféricos, V_2 y V_3 , al afectar a las constantes de transferencia a V_2 y a V_3 .

El aclaramiento es directamente proporcional a las constantes de transferencia ($k_{12} = Cl_2/V_1$ y $k_{13} = Cl_3/V_1$). Si V_1 es mucho más pequeño que V_2 , indica que una distribución rápida se va a asociar con una redistribución lenta. Por el contrario, una distribución más lenta, está asociada con una redistribución rápida. Este aspecto tiene relevancia clínica, siendo particularmente importante en la fase de recuperación después de infusiones prolongadas.

Los tamaños relativos de los compartimentos y el aclaramiento intercompartimental dependen de las propiedades físico-químicas del anestésico, de su liposolubilidad y de características farmacocinéticas que determinan la tasa de transferencia de la barrera hemato-encefálica. El paso de un anestésico entre los diferentes compartimentos (distribución/redistribución) viene determinado por el gradiente de concentración entre los compartimentos y el aclaramiento desde los mismos (Hill 2004).

El movimiento entre compartimentos se ve afectado también por el gasto cardiaco, el flujo sanguíneo cerebral y otros factores dependientes del paciente como el grado de hidratación. Estos cambios se verán reflejados en el compartimento de efecto con un cierto retardo de tiempo. Todos los parámetros farmacocinéticos toman valores constantes sólo para un paciente dado en virtud de un conjunto de circunstancias clínicas determinadas y se pueden ver afectados por procesos patológicos.

Se asume que a efectos de modelado, el enlace entre la farmacocinética y la farmacodinamia es a través de la concentración de fármaco en el sitio de efecto (C_e). El compartimento donde ocurre el efecto no está incluido en el modelo, porque realmente no va a eliminar una cantidad significativa de fármaco de plasma. Sin embargo, existe un tiempo de equilibrio ($t_{1/2 K_{e0}}$) resultante del desfase entre el tiempo en que los cambios en la concentración en plasmática se verán reflejados en el compartimento de efecto. Esto

produce un retraso, tanto en el inicio, como en el final de un efecto FD cuando se modifican las velocidades de infusión.

La evolución de la C_p del propofol hasta un estado de equilibrio estacionario, viene determinada por las constantes de la velocidad de distribución según el grado en que sus respectivos términos exponenciales contribuyen al área total bajo la curva frente al tiempo, como se refleja en la siguiente fórmula:

$$C_p(t) = C_{ss} \left[\frac{A}{A+B+G} (1 - e^{-\alpha t}) + \frac{A}{A+B+G} (1 - e^{-\beta t}) + \frac{A}{A+B+G} (1 - e^{-\gamma t}) \right] \quad (3)$$

donde t = tiempo; $C_p(t)$ = concentración plasmática en el tiempo t ; A = coeficiente de la fase de distribución rápida, α = constante de la fase de distribución rápida; B = coeficiente de la fase de distribución lenta, β = constante de la distribución lenta; G = coeficiente de fase de eliminación y γ = constante de la fase de eliminación. $A + B + G$ es la suma de los coeficientes de todos los términos exponenciales.

Una característica de los modelos farmacocinéticos que no debemos olvidar, es que se trabaja con simulaciones, que predicen la evolución de la concentración en un tiempo próximo. Los modelos publicados se obtuvieron generalmente en estudios realizados en un entorno controlado, con voluntarios y no en una situación real de quirófano. Por lo que es posible que en determinadas circunstancias, sea complicado tener una buena predicción de concentraciones de fármaco.

1.2.2.4 MODELO DE SCHNIDER PARA EL PROPOFOL

Este modelo publicado por su autor (Schnider et al. 1998b), es el más ampliamente aceptado junto con el propuesto por Marsh (Marsh et al. 1991). Schnider incluyó distintas covariables en la fórmula, como la edad, peso y masa magra. En el estudio original se incluyeron 24 adultos voluntarios de los dos sexos (11 mujeres y 13 hombres) con un rango de peso entre 44 hasta 123

1. INTRODUCCIÓN

kg y de edad entre 25-81 años. En la tabla 1 se presentan los valores de los parámetros del modelo de Schnider.

TABLA 1. PARÁMETROS DEL MODELO DE SCHNIDER PARA EL PROPOFOL.

PARÁMETROS	VALORES
V_1	4,27 L
V_2	$18,9 - 0,391 *(\text{Edad}-53)$ L
V_3	238 L
$k_{10}(\text{min}^{-1})$	$0,0443+0,0107*(\text{BW} - 77) - 0,0159*(\text{LBM} - 59) + 0,0062*(\text{HT} - 177)$
$k_{12}(\text{min}^{-1})$	$0,302-0,0056*(\text{Edad} - 53)$
$k_{13}(\text{min}^{-1})$	0,196
$k_{21}(\text{min}^{-1})$	$1,29-0,024*(\text{Edad} - 53)$
$k_{31}(\text{min}^{-1})$	0,0035
$k_{21}(\text{min}^{-1})$	$1,29-0,024*(\text{Edad} - 53)$
$k_{31}(\text{min}^{-1})$	0,0035
$k_{e0}(\text{min}^{-1})$	0,456
TTPE	1,69

BW es el peso corporal, LBM la masa corporal magra y HT la altura. TTPE (Time to Peak Effect) tiempo de efecto máximo

Este modelo presenta un V_1 fijo de 4,27 litros, esto implica que la dosis para rellenarlo es la misma en toda la población con diferente edad y peso. Independiente del peso o la edad, el bolo de carga será muy similar en todos los pacientes. A diferencia del modelo de Marsh, que implica un V_1 de 15 litros en un adulto tipo, el modelo de Schnider lo estima casi 3 veces menor, por

tanto, el bolo inicial para este compartimento V_1 es muy diferente y esto se va a reflejar en el efecto.

La k_{e0} que proponen se obtuvo en el mismo estudio FC/FD y le asigna un valor de k_{e0} de $0,456 \text{ min}^{-1}$, que en este caso implica que el equilibrio plasma-efecto se produciría en 1,7 min. Se asume entonces un descenso escaso en la C_p por distribución.

Se valoró la exactitud de este modelo en un estudio (Glen and Servin 2009) de 9 pacientes midiendo niveles plasmáticos de sangre arterial. Resultó que el modelo de Schnider sobrestima las C_p en la inducción y las subestima en la fase de decaimiento, lo que explica su mejor rendimiento global comparado con el de Marsh. En inducciones con TCI (*Target Controlled Infusion*) en el sitio de efecto, el modelo de Schnider sobreestima la C_e (infradosifica el propofol) y el de Marsh sobreestima el valor de la C_e (Sepúlveda et al. 2010).

Con respecto al efecto de la edad, el modelo de Schnider proporciona más propofol al principio en los sujetos jóvenes que en los ancianos del mismo peso. Sin embargo después de transcurrida una hora, esa diferencia se reduce. En la fase de mantenimiento, las diferencias son de menor importancia porque el factor que más influye es el aclaramiento. Este resultado se refiere a sujetos sanos, que fueron los que se incluyeron en la descripción de los modelos. En otros tipos de pacientes es recomendable titular de forma gradual.

En general, para los pacientes no obesos o moderadamente obesos, la dosis acumulada administrada por los dos modelos sigue un patrón similar. La dosis total más alta será la del modelo de Marsh en C_e , seguido por C_p (con un K_{e0} de 0,26 min). Le sigue el modelo de Schnider en C_e y finalmente, la dosis más baja será administrada por el modelo de Schnider en C_p .

El tiempo de efecto máximo que calculó Schnider para un bolo manual fue de 1,7 min. Se ha criticado que la limitación mecánica de velocidad máxima que tiene un perfusor (1.200 mL h^{-1}), no es igual que la que se obtuvo con los bolos manuales de estudio original. En un paciente de 70 kg, un bolo de 2 mg k^{-1} se puede dar en 10-15 s manualmente. Sin embargo, un perfusor

1. INTRODUCCIÓN

necesitará más de 40 s. Esto influye lógicamente en el tiempo de efecto máximo.

1.2.3 FARMACODINAMIA

1.2.3.1 FARMACODINAMIA Y ANESTESIOLOGÍA

La Farmacodinamia estudia la relación que existe entre la concentración plasmática de un fármaco y su efecto clínico. En Anestesiología, los modelos farmacodinámicos se han desarrollado precisamente para describir la relación entre los niveles de los anestésicos en el sitio de efecto y el efecto farmacológico de los mismos.

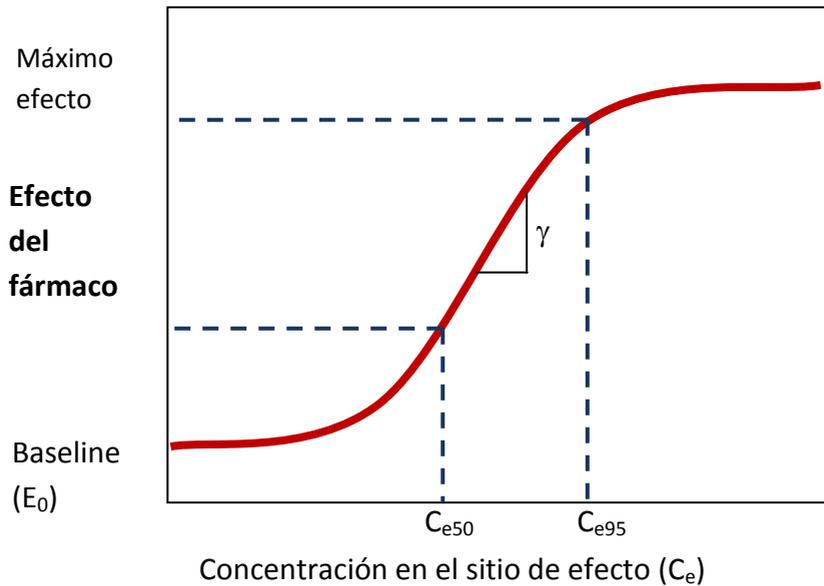
En nuestro estudio, la variable que refleja el efecto del agente hipnótico es el BIS (se describe en la sección 1.5.3.2). La acción farmacodinámica que representa el BIS en términos de concentración efecto se rige por la siguiente ecuación:

$$BIS = f(Ce) \quad (4)$$

La función f se suele representar por medio de una curva sigmoidea con un modelo Emax (modelo basado en la ecuación de Hill). Esta función ha demostrado ser útil en los estudios FD cuando la relación entre los dos conjuntos de las variables parece saturable y no lineal.

La relación entre la concentración de un fármaco en la biofase y su efecto terapéutico tienen una dependencia directa, que se describe con una simplificación de la ecuación general de Hill (Goutelle et al. 2008). Esta ecuación se caracteriza por tres parámetros, el efecto máximo ($Emax$); la concentración que produce un efecto igual a la mitad del efecto máximo (Ce_{50}); y el coeficiente de Hill que determina la pendiente de la curva que relaciona el efecto y la concentración (γ), como se puede apreciar en la figura 4. La curva de concentración/efecto puede ser diferente para distintos estímulos, por ejemplo el estímulo de la incisión en la piel es menos potente que el producido por la laringoscopia.

FIGURA 4. CURVA EFECTO/CONCENTRACIÓN EN EL SITIO DE EFECTO.



La evolución del valor del efecto términos de la velocidad de infusión se da por:

$$E = E_0 + (E_{max} - E_0) \frac{C_e^\gamma}{C_{e50}^\gamma + C_e^\gamma} \quad (5)$$

donde E es el efecto medido en el EEG, E_0 es el efecto en el EEG antes de la administración del fármaco, C_e es la concentración del efecto modelado, C_{e50} es la concentración en el sitio efecto que produce el 50% del efecto máximo observado y E_{max} es el efecto máximo observado en el EEG, el coeficiente de Hill o la constante gamma (γ) es lo que determina la pendiente de la relación entre el efecto y la concentración.

La parte más interesante de esta curva sigmoidea en cuanto a la estrategia de dosificación es la porción superior de la curva, que representa el rango dinámico del efecto del fármaco. En esta región, pequeños cambios en la

1. INTRODUCCIÓN

concentración del fármaco, producen en el efecto del fármaco cambios proporcionalmente mayores. La estrategia ideal se corresponde con intentar mantener la infusión en la parte más pendiente de la relación concentración/efecto. No tiene sentido desde el punto de vista de eficacia clínica emplear dosis por encima de la parte plana de la curva, además, así se evita toxicidad. Asimismo, una vez detenida la infusión, la recuperación será más rápida, ya que la gráfica indica una pronta desaparición del efecto al deslizarse por la pendiente. Incluyendo el BIS en la ecuación anterior, se formula así:

$$BIS = BIS_0 - (BIS_0 - BIS_{min}) \frac{C_e^\gamma}{C_{e_{50}}^\gamma + C_e^\gamma} \quad (6)$$

1.2.3.2 CONCEPTOS FARMACODINÁMICOS: CE_{50} , GAMMA (γ) Y TIEMPO DE EFECTO MÁXIMO

En los estudios farmacodinámicos, dentro de los parámetros importantes en el comienzo y desaparición del efecto del propofol, están además de la K_{e0} , las concentraciones clínicamente adecuadas: C_{e50} y C_{e95} , definidas como la concentración en el sitio efecto que produce un 50% y un 95% del efecto máximo respectivamente.

El TTPE o tiempo de efecto máximo, es el parámetro farmacodinámico que define el tiempo entre una inyección de una dosis en bolo y el pico de efecto clínico. Este tiempo es independiente del tamaño de la dosis en bolo y se considera adecuado para comparar la forma de actuación de distintos fármacos. Al comportarse la relación dosis/efecto según una curva sigmoidea, en la fase de meseta superior, aumentos de concentración no producen mayor efecto clínico. El efecto pico se puede ver inmediatamente si ya estamos en rango supramáximo.

La distribución conforme pasa el tiempo, no se produce sólo en el compartimento central, por tanto, se introdujo el concepto de volumen de distribución en el momento de pico de concentración en la biofase. La dosis de inducción debería calcularse sobre este valor, ya que es más preciso que el

volumen del compartimiento central. La siguiente expresión matemática permite calcular la concentración en el sitio de efecto (C_e):

$$dC_e/dt = k_{1e}C_p - k_{e0} C_e \quad (7)$$

donde las constantes k_{1e} and k_{e0} representan las constantes de eliminación del compartimiento central (V_1 o C_p) y compartimiento de efecto (C_e).

El lugar de acción o sitio de efecto de los anestésicos no es el plasma. Los modelos FC y FD deben estar vinculados, para que las concentraciones en el plasma se puedan corresponder con concentraciones en el sitio de efecto. Para describir la respuesta de un paciente a una dosis de fármaco, es necesario combinar modelos FC/FD y proporcionar una descripción cuantitativa de cada uno. Estos modelos además de ayudarnos a entender mejor los factores que gobiernan y afectan la relación entre un determinado fármaco y el organismo, permiten predecir el nivel de efecto producido por diferentes dosis del fármaco (Wright 1998).

1.3 Fármacos anestésicos

1.3.1 EL PROPOFOL

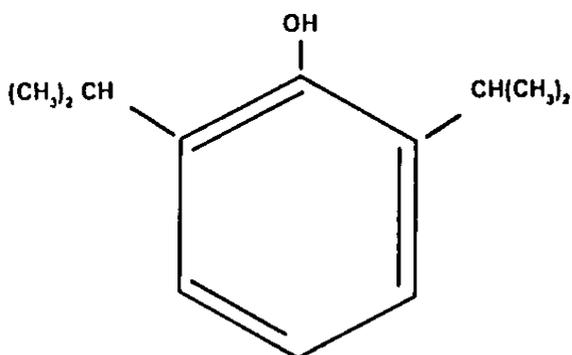
El propofol es un potente anestésico intravenoso, usado también para sedación en quirófanos, unidades de reanimación o de críticos. Tiene efectos sedantes, amnésicos e hipnóticos, pero carece de efecto analgésico. Se comercializó internacionalmente en 1986. Desde entonces, su uso se ha extendido enormemente como agente principal para realizar sedaciones y anestesia general en procedimientos diagnósticos y terapéuticos fuera de quirófano.

Su estructura química se corresponde con el 2,6-di-isopropifenol (figura 5), con un peso molecular de 178. Posee propiedades sedantes e hipnóticas y no guarda relación con la estructura química de otros anestésicos intravenosos conocidos. Su acción es por interacción con el receptor del $GABA_A$, inhibiendo

1. INTRODUCCIÓN

la transmisión sináptica mediante un mecanismo de hiperpolarización a través de una facilitación de la apertura del canal del cloro.

FIGURA 5. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL PROPOFOL.



Se trata de un compuesto prácticamente insoluble en agua. Inicialmente se formuló en Cremophor® (un derivado de polioxietileno-aceite de ricino) en agua, pero fue retirado por la alta incidencia de reacciones anafilácticas achacadas al agente solvente. Se formuló posteriormente al 1% en una emulsión estéril lipídica que contiene aceite de soja (10%), triglicéridos de cadena media, glicerol (2,25%), lecitina de huevo (1,2%), oleato sódico y agua. Esta formulación tiene conocidos efectos secundarios como dolor a la inyección (Picard and Tramer 2000) y acumulación de lípidos en infusiones de larga duración especialmente en las unidades de reanimación. Su alto contenido lipídico favorece el crecimiento bacteriano, por lo que se debe seguir una técnica aséptica en su manejo. El edetato sódico (EDTA) se ha añadido para evitar problemas de sobrecrecimiento bacteriano y también se ha comercializado con metabisulfito o benzil-alcohol (Wang et al. 2007). También se comercializa el propofol al 2%, disponible para sedaciones de larga duración disminuyendo la cantidad de volumen y la carga lipídica.

El propofol produce dolor a la inyección en un porcentaje que varía entre el 32% y 67% de los pacientes cuando se utilizan venas del dorso de la mano (Barash et al. 2006). Esta incidencia se puede reducir con la canalización de

venas de mayor calibre o la administración previa o conjunta de lidocaína u opiodes.

Inicialmente se desarrolló como una alternativa a los barbitúricos. La experiencia preliminar con el propofol como agente inductor de la anestesia general, en los inicios de su práctica clínica sugería un tiempo de inducción más largo y una mayor frecuencia de dolor a la inyección (Rutter et al. 1980), por lo que en que en principio, no fue considerado como una gran ventaja sobre los barbitúricos. Sí que se comprobó, que los efectos secundarios al despertar eran menores (Bahar et al. 1982). Se detectó además, que podían existir diferencias en la farmacocinética y farmacodinamia, en concreto las mujeres requerían mayor dosis de mantenimiento y esto sugería que quizás, la recuperación del efecto depresor del SNC podía ser diferente.

El propofol se une en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas (97-98%), principalmente albúmina, aunque también a hemáties y fracciones lipídicas. La fracción libre se mantiene en un 2% con niveles en plasma $> 2 \mu\text{g mL}^{-1}$. Por debajo de este valor puede aumentar presentando una relación no lineal. No libera histamina, ni se asocia reacciones anafilactoides. La $t_{1/2}$ de distribución inicial es de 1-8 minutos y la $t_{1/2}$ de distribución lenta está entre 30-70 minutos. Al ser altamente lipofílico, atraviesa fácilmente las membranas biológicas y la barrera hemato-encefálica, llegando rápidamente a su lugar de acción en el cerebro. Su comienzo de acción es prácticamente igual al tiempo de circulación brazo-cerebro. Se redistribuye también rápidamente a otros tejidos, lo que explica la rápida recuperación del estado hipnótico.

Es metabolizado rápidamente en el hígado a través del sistema del citocromo P450, generando 4 metabolitos inactivos. Sus metabolitos conjugados con ácido glucurónico y sulfatos son excretados por el riñón. La $t_{1/2}$ de eliminación depende del momento de toma de muestras después del cese de la infusión y puede oscilar entre 2 y 24 horas. Este largo tiempo de eliminación se explica por la existencia de un compartimento pobremente perfundido, del que regresa lentamente hacia el compartimento central. Se piensa que existen también vías de eliminación extrahepáticas.

1. INTRODUCCIÓN

En adultos sanos la dosis recomendada de inducción es de 1,5 – 2,5 mg kg⁻¹, que se puede reducir por diversos factores. Cuando se alcanzan unos niveles plasmáticos entre 2 - 6 µg mL⁻¹, se produce inconsciencia en la mayoría de los pacientes, aunque esto puede variar dependiendo de la premedicación, grado de hidratación, estado físico del paciente o el estímulo quirúrgico (Sebel et al. 1989). Generalmente, el despertar ocurre con niveles de concentraciones plasmáticas de propofol entre 1 - 1,5 µg mL⁻¹ (Smith et al. 1994). Los niños, por su mayor volumen de distribución suelen requerir mayores dosis de inducción y mantenimiento. Por el contrario, en ancianos o pacientes debilitados se precisan dosis menores al tener un compartimento central menor y menor tasa de aclaramiento. Una de las características más deseables es su rápida recuperación, sin efectos acumulativos, lo que permite administrarlo durante un tiempo prolongado.

Después de su administración intravenosa, se produce hipnosis en un tiempo de 20 - 40 s en adultos jóvenes y sanos, con una duración del efecto de entre 3 a 10 minutos. Produce descenso de la frecuencia y aumento de la amplitud del EEG. Generalmente reduce la tasa metabólica cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal, tanto si está normal como elevada.

El principal efecto cardiovascular que puede producir es un descenso de la presión arterial (Claeys et al. 1988), por disminución de las resistencias vasculares periféricas y porque ocasiona una pequeña reducción del volumen sistólico. Este efecto se puede reducir en gran medida ajustando la velocidad de infusión. Suprime la taquicardia refleja de que suele acompañar a la hipotensión. Se han notificado casos ocasionales de bradicardia severa o asistolia durante su administración. Posee un ligero efecto inotrópico negativo.

Produce descenso del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria. Hay una respuesta disminuida al CO₂, que puede ser más importante si se administran conjuntamente opioides. No tiene un efecto significativo sobre el tono bronquial y la aparición de laringoespasmos es infrecuente. Suele usarse como fármaco de elección para la inserción de las mascarillas laríngeas.

No se considera desencadenante de hipertermia maligna y se trata de un anestésico de uso generalmente muy seguro. Sin embargo, puede producir el denominado síndrome de infusión del propofol, efecto adverso de aparición infrecuente y potencialmente letal. Se asocia con perfusiones a dosis altas, generalmente superiores a $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, durante largo tiempo en unidades de reanimación. Excepcionalmente se puede presentar con dosis más bajas y con menor duración de la infusión. Se caracteriza por un cuadro de acidosis metabólica importante, rhabdomiolisis, hiperpotasemia, lipemia, insuficiencia renal, hepatomegalia y shock. La fisiopatología del síndrome permanece sin aclararse. Se apunta a una disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial y factores genéticos.

Existen estudios FC que estimaron los niveles de propofol en sangre asociados con la recuperación de la conciencia y la recuperación de la función cognitiva. Se determinó la existencia de una variabilidad interindividual conocida para obtener el mismo efecto anestésico. Esta variabilidad en la relación concentración plasmática/concentración efecto, es menor en la inducción anestésica.

En un trabajo sobre la FC y FD del propofol durante la anestesia general, Shafer (Shafer et al. 1988) obtuvo que la C_p calculada con la cual el 50% de los pacientes despertaban, era de $1,07 \pm 0,13 \mu\text{g mL}^{-1}$ y la C_p calculada para estar orientados el 50% de los pacientes después de la cirugía, era de $0,95 \pm 0,19 \mu\text{g mL}^{-1}$. La correspondiente la C_p calculada para que el 95% de los pacientes estuvieran despiertos y orientados fue de 0,52 y $0,46 \mu\text{g mL}^{-1}$ respectivamente. El estudio de las curvas FC/FD determinó que cuando desaparecía el efecto hipnótico, se producía un proceso escalonado del despertar. Los pacientes estaban orientados casi inmediatamente en tiempo, lugar y persona.

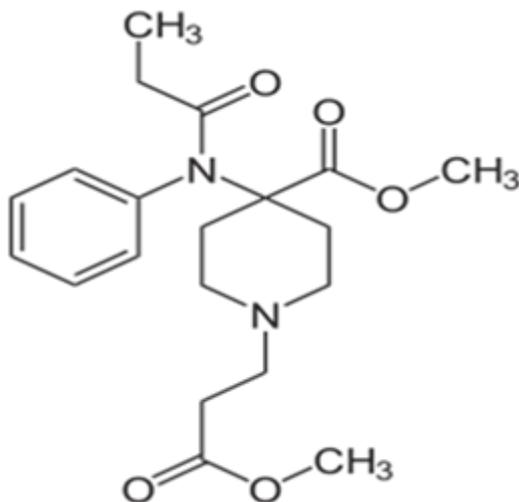
1.3.2 EL REMIFENTANILO

El remifentanilo es un potente fármaco analgésico de acción ultracorta, indicado durante la inducción y mantenimiento de la anestesia general, también está aprobado su uso en la analgesia en pacientes críticos en las unidades de reanimación o de cuidados intensivos con ventilación mecánica.

1. INTRODUCCIÓN

Se trata de un agonista opiáceo que actúa con gran afinidad sobre los receptores μ y que posee unas características farmacocinéticas específicas. Fue aprobado en EEUU en 1996, siendo el último agonista opiáceo comercializado.

FIGURA 6. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL REMIFENTANILO.



La estructura química del remifentanilo (figura 6), C₂₀H₂₈N₂O₅HCl, corresponde a un derivado piperidínico. Se trata del clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[4-metoxicarbonil-4-[(1-oxopropil)-fenilamino]-1-piperidina] propanoico, con un peso molecular de 412,9 daltons. A diferencia de otros derivados del fentanilo, es metabolizado completamente por esterasas inespecíficas y no se asocia con riesgo de depresión respiratoria en el postoperatorio. El término inespecíficas se refiere a que no solo catalizan una reacción específica. Las esterasas se encuentran difundidas en altas concentraciones en la sangre y muchos tejidos como el músculo. No se degrada por las pseudolinesterasas (butirilcolinesterasas), por lo que su metabolismo no se afecta en caso de déficit de esta enzima. El principal producto de degradación del metabolismo del remifentanilo es un ácido carboxílico relativamente inactivo denominado ácido remifentanílico, que

posee entre 1/300 a 1 /4.600 de la actividad del remifentanilo (Glass et al. 1999).

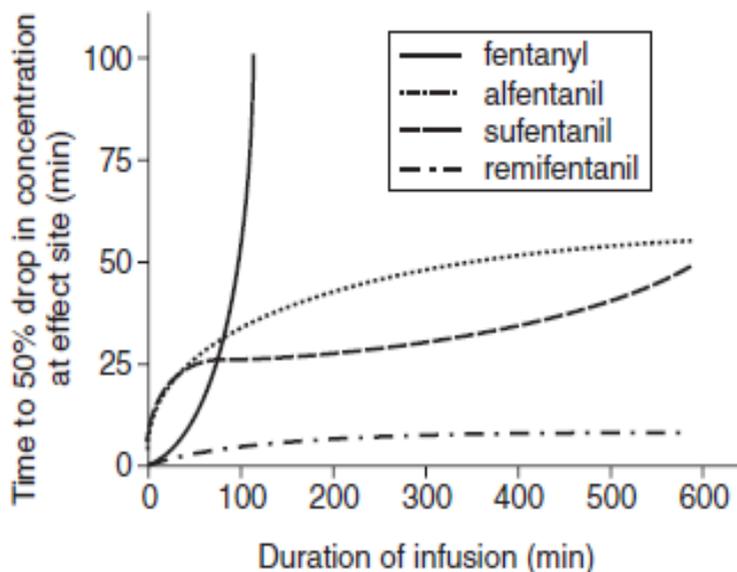
Se fija a las proteínas plasmáticas en un 70%. Eliminandose por la orina en personas sanas, al menos el 88% de la dosis. La $t_{1/2}$ de eliminación terminal va desde 88 hasta 137 minutos después de una dosis en bolo de remifentanilo de 2 a 30 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (Scott, Perry 2005). El aclaramiento metabólico está reducido en pacientes con insuficiencia renal, pero su acumulación parece que tiene poco efecto clínico.

Los efectos adversos de los agonistas opiáceos μ , incluyen depresión respiratoria, rigidez muscular, bradicardia, náuseas y vómitos. Su perfil farmacocinético se caracteriza por un aclaramiento rápido y uniforme, con un alto grado de previsibilidad en el inicio y desaparición del efecto. Posee un inicio de acción muy corto. El $t_{1/2 k_{e0}}$ es el tiempo en que la concentración en el sitio del efecto alcanza el 50 % de la concentración plasmática cuando ésta se mantiene constante. El remifentanilo tiene un rápido comienzo de acción, con una $t_{1/2 k_{e0}}$ de 1 - 1,5 minutos. Con una perfusión continua, se consigue un equilibrio en estado estacionario en sólo 10 minutos. La infusión continua tiene la ventaja de que aporta una gran estabilidad hemodinámica, comparado con la administración en bolos intermitentes y reduce la respuesta endocrino-metabólica al estrés quirúrgico. Presenta una $t_{1/2}$ terminal de aproximadamente 10 a 20 minutos.

Su $t_{1/2}$ sensible al contexto es sólo de 3-7 minutos, independientemente de la duración de la infusión (Wilhelm and Kreuer 2008). En la figura 7 podemos apreciar la comparación de la $t_{1/2}$ sensible al contexto de diferentes opiáceos. Se observa que el remifentanilo mantiene una $t_{1/2}$ sensible al contexto casi constante. El resto de opiáceos se acumulan cuando se administran en perfusión continua y producen un efecto prolongado una vez detenida la administración, haciendo que se comporten como agentes de duración intermedia o prolongada.

1. INTRODUCCIÓN

FIGURA 7. VIDA MEDIA SENSIBLE AL CONTEXTO DEL REMIFENTANILO Y OTROS OPIOIDES.



Tomada de: Egan T.D. (Egan et al. 1993)

Su utilización clínica tiene una serie de peculiaridades, ya que hay que anticiparse a la desaparición de su efecto analgésico, que va a acontecer en cuestión de minutos, siendo preciso administrar analgesia de rescate. Se recomienda administrar un AINE más fentanilo (15-20 minutos) o morfina (45 minutos), antes del fin de la intervención, sin suspender la perfusión de remifentanilo. Por otra parte, también se ha combinado en dosis altas con propofol a dosis bajas, en la llamada anestesia basada en la analgesia. Se trata de un tema algo controvertido para algunos autores, por la posibilidad de aparición de hiperalgesia postoperatoria de difícil control.

En nuestro trabajo se utilizó remifentanilo en perfusión continua por medio de una bomba de jeringa, asociado al propofol para obtener el componente analgésico de una AIVT. De esta manera, se pueden evitar las posibles interferencias ocasionadas por estímulos nociceptivos con una analgesia

insuficiente y optimizar el funcionamiento del componente hipnótico del control en lazo cerrado sobre el BIS.

1.4 Anestesia Intravenosa

1.4.1 ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL (AIVT)

La aparición de anestésicos intravenosos con perfiles farmacocinéticos más favorables, junto con la creciente preocupación por la contaminación atmosférica ambiental y laboral, han propiciado un renovado interés por la AIVT.

La AIVT consiste en la administración de anestesia general exclusivamente por vía intravenosa evitando el uso de anestésicos inhalatorios. Según la respuesta del paciente a diferentes grados de estimulación quirúrgica, es posible regular de forma independiente cada uno de los componentes de la anestesia, controlando por separado hipnosis, analgesia y relajación muscular. Esto posibilita reducir las dosis de los fármacos utilizados y minimizar sus efectos secundarios.

Esta técnica permite acortar el tiempo de inducción de forma segura. La fase de mantenimiento anestésico suele ser estable y con frecuencia concluye con un despertar agradable. Es destacable la calidad de la recuperación del paciente, con un estado de lucidez precoz y con baja incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (Viviand et al. 2001). Tiene otras ventajas adicionales, como que no requiere vaporizadores y se separa la fisiopatología respiratoria de la administración de anestésicos por la vía inhalatoria. No produce inhibición del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica, producido típicamente por los anestésicos halogenados. Evita la distensión de cavidades aéreas corporales, típica del protóxido de nitrógeno. Se reduce la contaminación y la exposición ambiental del personal del quirófano frente a agentes anestésicos inhalatorios. Se considera bastante segura en cuanto al riesgo de desencadenar el síndrome de hipertermia maligna.

La AIVT evita la producción de iones de flúor derivados del metabolismo del sevoflurano, con los que existe cierta controversia por la potencial nefrotoxicidad que se ha observado en animales de experimentación. Sin

1. INTRODUCCIÓN

embargo, en humanos no se ha asociado disfunción renal significativa con sevoflurano. Tampoco se han asociado los picos de ion flúor con anomalías de la concentración renal.

La administración continua de fármacos anestésicos intravenosos, se puede hacer de dos maneras diferentes. Una forma es pautar una velocidad de infusión (mL/h) en una bomba volumétrica o de jeringa, velocidad que el anesthesiólogo modifica de forma manual; o bien, mediante bombas de infusión que ya incorporan un software con un algoritmo matemático que estima diferentes concentraciones, es la AIVT-TCI, que se desarrollará en la sección 1.7.3.4.

La anestesia posee un componente hipnótico diferente del analgésico, por eso se ha propuesto que un estado hipnótico satisfactorio con inconsciencia y arreflexia, puede ser conseguido por medio de una combinación balanceada de fármacos hipnóticos (inhalatorios o intravenosos) y analgésicos. La combinación de propofol con remifentanilo es la más utilizada para la AIVT. También se ha utilizado otros opiáceos como el sufentanilo y alfentanilo combinados con propofol. Cuando la dosis de agentes hipnóticos es proporcionalmente mayor, se requiere menos dosis de analgésicos; y por el contrario, si lo que recibe el paciente es una dosis de analgésicos muy alta, se pueden reducir los hipnóticos para evitar inestabilidad hemodinámica.

El mantenimiento más simple de la AIVT después de la inducción anestésica se puede lograr por medio de repetidas dosis en bolo. Tiene la evidente desventaja de que se producen picos y valles en la C_p . La administración de anestésicos intravenosos en bolos intermitentes produce grandes oscilaciones en sus efectos clínicos originados al sobrepasar los niveles plasmáticos de seguridad o no llegar al rango terapéutico deseado.

La administración intravenosa en forma de infusión continua permite disminuir la incidencia de picos y valles tanto a nivel plasmático como cerebral. Esta administración más controlada permite una mayor predictibilidad en los tiempos de recuperación y mayor estabilidad hemodinámica. Presenta el inconveniente del retraso de efecto máximo, que viene a ser el equivalente a cuatro o cinco vidas medias de eliminación del

fármaco. El uso de perfusores fue la continuación lógica de la administración en bolos, evitando así grandes fluctuaciones en los niveles plasmáticos y por tanto cerebrales.

Para alcanzar de una forma más rápida el umbral terapéutico, se puede dar una dosis de carga al comienzo y después continuar con una velocidad de infusión fija. La redistribución hacia compartimentos periféricos hace descender de nuevo los niveles plasmáticos. Posteriormente, para mantener los niveles estables, se utiliza una infusión de mantenimiento. Esto conlleva un cierto riesgo de infradosificación. Para evitarlo el régimen de mantenimiento debe tener en cuenta la disminución de la concentración de fármaco por redistribución. Al principio se hizo de forma empírica, pero la aplicación de la FC ha permitido una utilización más precisa y exacta. Se puede estimar la dosis de carga (DC) y la de mantenimiento (D_{mant}) de acuerdo con las siguientes fórmulas:

$$DC (\mu g/ml) = C_p (\mu g) \times V_d (ml/kg) \quad (8)$$

$$D_{mant} (\mu g/kg/min) = C_p (\mu g/ml) \times Cl (ml/kg/min) \quad (9)$$

donde C_p es concentración plasmática, V_d es volumen de distribución y Cl es aclaramiento. Llegar a un estado de equilibrio con una concentración estable

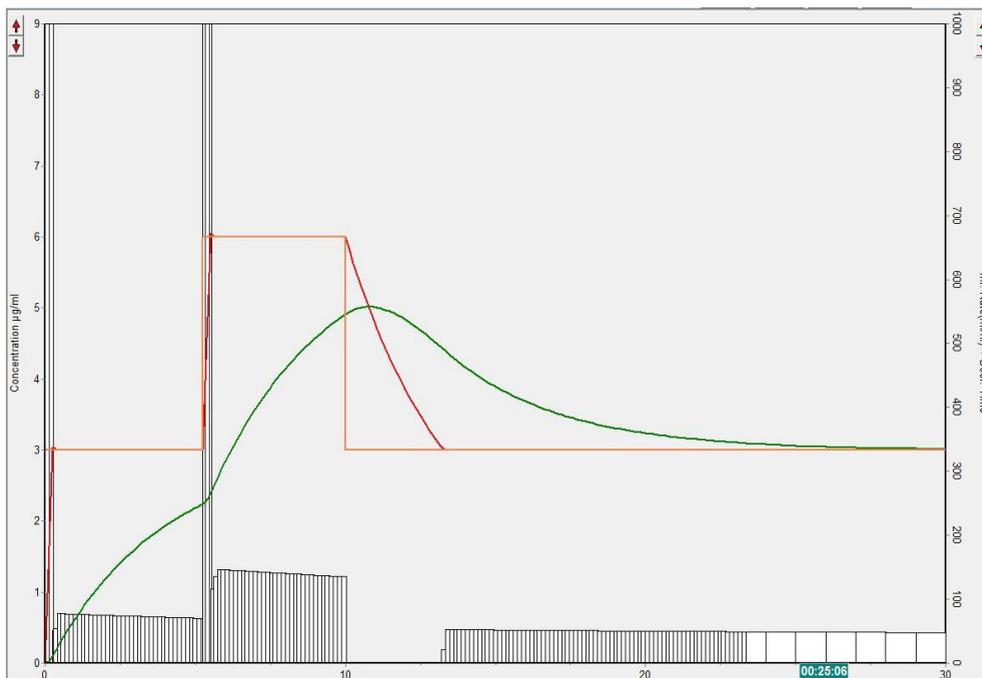
es un proceso algo lento, requiere que trascurren 5 t $\frac{1}{2}$.

Los modelos FC tricompartmentales de propofol y remifentanilo propiciaron el desarrollo de la TCI. Esto permitió realizar simulaciones de los niveles plasmáticos de los anestésicos junto con la velocidad de administración de los fármacos.

1. INTRODUCCIÓN

En la figura 8, se refleja una simulación realizada con el programa Tiva-Trainer (<http://www.eurosiva.org/>) de la Cp (línea roja) durante una TCI de propofol con el modelo de Marsh en un paciente de 70 kg de peso, 1,70 m de altura y 40 años. La Cp objetivo (línea naranja) inicial se establece en $3 \mu\text{g mL}^{-1}$, después de cinco minutos, se sube a $6 \mu\text{g mL}^{-1}$ y 5 minutos más tarde, se reduce de nuevo a $3 \mu\text{g mL}^{-1}$. En la figura se puede observar la evolución de la Ce (línea verde) con los cambios de la Cp y la velocidad de infusión (línea roja). La velocidad del perfusor está representada en la base en color negro.

FIGURA 8. SIMULACIÓN REPRESENTANDO LA CP CE Y VELOCIDAD DE INFUSIÓN DE PROPOFOL.



1.4.2 INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS EN ANESTESIA

En la práctica anestésica, es un hecho constante y cotidiano asociar diversos fármacos con efectos clínicos diferentes. La co-administración de dos fármacos cualesquiera y de anestésicos en particular, produce diferentes interacciones FD que resultan en un efecto final de adición, potenciación o

antagonismo. Se asume que con seguridad, habrá interacciones farmacodinámicas de algún tipo entre los anestésicos y prácticamente todos los fármacos que tienen acción sobre SNC.

Durante un acto anestésico, es posible controlar las reacciones del SN simpático al estímulo doloroso únicamente con un hipnótico, pero es mucho más eficaz y se requiere una dosis menor asociándolo con un opioide. La asociación de un opioide con propofol disminuye la estimulación adrenérgica en la inducción y es sinérgica para controlar la respuesta hemodinámica y de retirada. Para acortar el tiempo de despertar, lo lógico es aumentar la dosis del fármaco cuya concentración disminuye más rápido.

En general, la gran mayoría de estudios clínicos, la coadministración de propofol y remifentanilo ha mostrado sinergismo. Para su evaluación, se usaron respuestas clínicas como la escala de sedación OAAS (*Observer Assesment of Alertness/Sedation*) o bien respuestas somáticas, autonómicas o hemodinámicas a varios estímulos como medida de la potencia de los fármacos (Mertens et al. 2003), (Kern et al. 2004).

Existe un interesante trabajo (Vuyk et al. 1997) sobre la interacción entre propofol y remifentanilo, en el que identificaron la C_e del propofol y remifentanilo en el 50 y 95 % de los pacientes (C_{e50} y C_{e95}) con la que no se producía movimiento en respuesta al estímulo quirúrgico. De esta forma, se podría asegurar una anestesia adecuada y se permitiría una recuperación más rápida de la conciencia al final de la anestesia.

1.5 Monitorización

1.5.1 CONCEPTOS DE MONITORIZACIÓN

Con frecuencia, es necesario realizar ajustes de las dosis de anestésicos en función de los cambios de la intensidad del estímulo quirúrgico con la finalidad de adaptar el efecto anestésico a dicha intensidad. Estos ajustes se realizan en función de algún tipo de información, generalmente aportada por la monitorización.

Monitorizar no es más que observar mediante aparatos específicos el curso de uno o varios parámetros, fisiológicos o de otra naturaleza, para detectar

posibles anomalías. El término “monitor” ha sido ampliamente difundido y está aceptado en la clínica. Realmente es un anglicismo que no tiene una traducción aceptada al español. En general, por monitor se entiende un aparato con una pantalla donde se pueden visualizar gráficos, números, indicadores de calidad de la señal, alarmas, etc. Los monitores modernos presentan también tendencias de los signos vitales, de variables obtenidas de catéteres insertados en el paciente y de datos de estímulos eléctricos recogidos por medio de electrodos. Generalmente los datos coleccionados pueden ser almacenados en ficheros y exportados.

En realidad, la búsqueda de un índice exacto de profundidad anestésica debe ser transformada en una búsqueda de índices separados de los diferentes componentes de la anestesia general. La conclusión común desde finales de los 90 (Glass et al. 1997), es que un monitor puede medir sólo uno de los componentes de la anestesia, pérdida de conciencia, bloqueo de la respuesta muscular o respuesta hemodinámica a la estimulación dolorosa.

Monitorizar la profundidad anestésica o el grado de hipnosis, no deja de ser un intento de cuantificar el efecto de un proceso que está todavía definido de forma incompleta. Se trata de un estado producido por anestésicos con unos mecanismos de acción final que no están comprendidos en toda su dimensión.

Aunque se usa de forma extensiva en la bibliografía, no existe consenso sobre la idea de la existencia de una profundidad anestésica cuantificable (Kent and Domino 2009). La profundidad anestésica depende del balance entre dos factores antagónicos, la dosis de los fármacos anestésicos y la intensidad del estímulo quirúrgico. La profundidad anestésica óptima será la que aporta una cantidad suficiente y adecuada de agentes hipnóticos, capaz de mantener la inconsciencia, sin comprometer las funciones vitales.

1.5.2 MONITORIZACIÓN DE LA ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS SOBRE LA FUNCIÓN CEREBRAL

El efecto farmacodinámico de un anestésico puede ser diferente en cada paciente. Si no disponemos de una medida del efecto de los anestésicos, en la práctica se pueden presentar dos situaciones. Por un lado, administrar “poca

anestesia”, que puede suponer un riesgo de despertar intraoperatorio. Por otro lado, la sobredosificación puede ocasionar depresión cardiovascular, que puede poner en riesgo la perfusión de órganos vitales y aumentar la incidencia de efectos secundarios, como retraso en la recuperación, disfunción cognitiva postoperatoria o aumento de la mortalidad. En general, se prefiere cuando no se dispone de monitor de profundidad anestésica, por seguridad y para evitar un posible despertar intraoperatorio, tener a los pacientes profundamente anestesiados. Esto implica tolerar algún grado de depresión cardiovascular y un tiempo de recuperación más largo para evitar movimientos indeseados o despertar intraoperatorio (Drummond 2000).

Tradicionalmente se han considerado como signos indirectos de anestesia superficial o inadecuada las respuestas cardiovasculares (hipertensión, aumento de la frecuencia cardíaca), vegetativas (sudoración, lagrimeo, etc.) y el movimiento del paciente durante la cirugía (muecas, movimientos de retirada, etc.).

La técnica del antebrazo aislado (Tunstall 1977), se ha utilizado con fines de investigación, pero muy poco en la práctica clínica. Consiste en excluir de la circulación un brazo del paciente produciendo una isquemia para que no lleguen los bloqueantes neuromusculares. Al paciente se le han dado previamente instrucciones y se valora la movilidad de la mano si tiene conciencia intraoperatoria. Esta técnica tiene sus limitaciones, como el uso de un torniquete y que hay que valorar si los movimientos son reflejos o voluntarios. Además, si se producen movimientos de la mano, ya sería demasiado tarde, no es una medida preventiva del despertar intraoperatorio. Indica únicamente si el paciente está consciente o no, sin evaluar el plano anestésico previo. Se ha discutido también la correlación entre una respuesta positiva y la existencia de recuerdo intraoperatorio explícito.

Con respecto al movimiento del paciente ante la estimulación quirúrgica, los anestésicos tienen un efecto sobre la médula espinal independiente de su acción sobre el tronco encefálico y la corteza cerebral. La ausencia de movimiento ante un estímulo doloroso, es resultado de una acción específica de los agentes anestésicos en las respuestas reflejas mediadas por la médula espinal (Campagna et al. 2003). Este efecto en la médula de los anestésicos es

1. INTRODUCCIÓN

probablemente el resultado de dos acciones diferentes. Por un lado se produce una reducción en el procesamiento sensorial de estímulo nociceptivos aferentes y por otro una menor actividad de excitabilidad de las neuronas motoras.

Realmente, la “profundidad hipnótica” o el “nivel de analgesia”, no se pueden medir de una forma directa, nos vemos obligados a usar medidas subrogadas de los efectos de los anestésicos en el SNC. Tenemos que conformarnos con aproximaciones más o menos fiables del estado anestésico. Lo que sí que parece claro, es que las variables hemodinámicas no son adecuadas para determinar si un paciente está inconsciente o despierto (Hilgenberg 1981).

Entre las ventajas del uso de monitores de función cerebral, destaca que un sistema más exacto de monitorizar la anestesia, ayuda a los anestesiólogos a mantener un nivel óptimo de anestesia, ajustando mejor la dosificación a niveles variables de estimulación quirúrgica. El ajustar el mantenimiento y el fin de la anestesia al tiempo de la cirugía, permite una más rápida recuperación del paciente, contribuyendo a una extubación más temprana. Este ahorro de tiempo, reduce los costes económicos al optimizar la utilización de los quirófanos.

El principio en el que se basa la monitorización de la hipnosis en la anestesia, se fundamenta en que los anestésicos son capaces de bloquear la conciencia provocando una depresión del SNC. Esto se traduce en cambios de la actividad eléctrica de la corteza cerebral, que se pueden objetivar en un registro del electroencefalograma (EEG). Se planteó que alguno de los componentes del EEG debería guardar relación con la adecuación de la anestesia. El cerebro posee un gran número de interconexiones neuronales, lo que hace que el EEG sea un registro con formas complejas, que pueden ser muy diferentes según la disposición de los electrodos y entre distintos individuos.

Existe una variabilidad específica del paciente en cuanto al requerimiento de dosis de anestésicos. Se ha detectado que ciertos grupos de pacientes son más resistentes a la acción de los anestésicos que otros. Pacientes jóvenes, fumadores, consumidores habituales de opiáceos o de alcohol, pueden tener mayores requerimientos de anestésicos. La verdadera razón no está todavía

clara, se ha hablado de diferente expresión genética o del funcionamiento de receptores diana. Existe en los animales y en el genoma humano un polimorfismo para el gen del receptor 5 del GABA y se han descrito al menos 3 isoformas del ARN mensajero en el cerebro fetal y adulto (Kim et al. 1997). La farmacogenética en un futuro, tendrá seguramente un papel muy importante en la dosificación de los anestésicos.

Otra cuestión descrita por diversos autores, es la advertencia de que un exceso de profundidad anestésica puede no resultar del todo inocuo para los pacientes. Se había pensado que la titulación de los anestésicos con monitores de profundidad anestésica podría tener importancia, al concordar con una impresión y observación de los clínicos, de que la recuperación del paciente se podría afectar por la profundidad de la anestesia administrada. Empezaron a aparecer trabajos (Monk et al. 2005) que relacionaron el impacto en los resultados a largo plazo, incluida la mortalidad, en un periodo de 2 años después de la cirugía con periodos de anestesia “profunda” (definida como minutos de valores de BIS <45) (Lindholm et al. 2009). Este aspecto se ampliará en la sección 5.5 de la Discusión.

Existen dos problemas principales en el desarrollo de un monitor de profundidad anestésica definitivo de aplicación generalizada (Eger and Sonner 2006). Como ya se ha comentado, todavía no se ha validado un mecanismo unitario de la anestesia general. Por otro lado, está el hecho de que la anestesia ocurre de un modo continuo sin una dimensión cuantitativa y con una variabilidad considerable entre pacientes. La incertidumbre sobre este concepto ha llevado a una terminología poco clara y diversa. Se los ha denominado monitores de profundidad anestésica, de profundidad de hipnosis, monitores de función cerebral, monitores del efecto anestésico, monitores del nivel de conciencia y monitores del EEG procesado.

Un hándicap añadido es que el quirófano no es el lugar más apropiado para utilizar grandes, sofisticados y delicados aparatos de investigación. Además se trata de un entorno eléctricamente hostil. Para que cualquier monitor en clínica llegue a tener un uso universal o generalizado, debe ser de aplicación rápida, sencilla, ofrecer información fidedigna y lo más exacta posible.

1. INTRODUCCIÓN

El EEG es un pobre predictor de movimiento del paciente ante una estimulación dolorosa. El movimiento del paciente con valores bajos de la señal del EEG procesado refleja que la inmovilidad es realmente un efecto a nivel espinal. El EEG procesado no es útil para monitorizar los efectos espinales de los anestésicos. Se puede producir un despertar súbito por un estímulo doloroso y esto cambiará el EEG del paciente rápidamente. Al contrario, una falta de respuesta a la incisión con una dosis alta de opiáceos, indica que el EEG no monitoriza bien el bloqueo de la entrada de estímulos a nivel medular.

1.5.3 MONITORIZACIÓN DE LA HIPNOSIS EN ANESTESIOLOGÍA

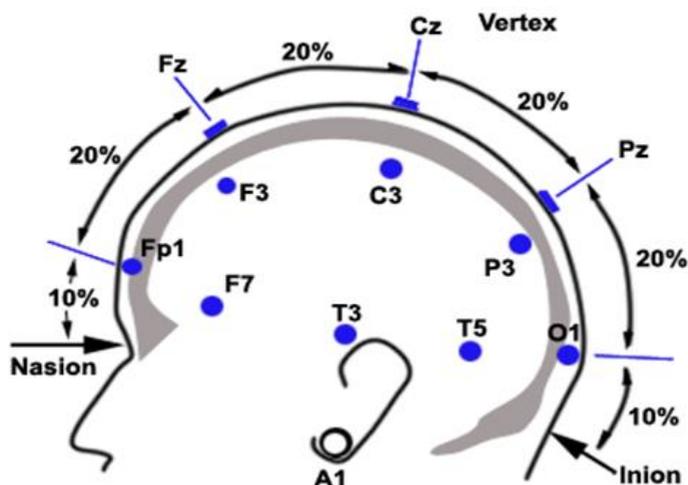
1.5.3.1 El EEG CONVENCIONAL EN ANESTESIOLOGÍA

El registro del EEG es producido por la actividad eléctrica espontánea de las sinapsis excitatorias e inhibitorias en las capas superficiales de la corteza cerebral (básicamente el área piramidal). Estas señales eléctricas que pueden ser positivas o negativas, son conducidas a través del tejido cerebral y pueden sumarse en conjunto o anularse unas a otras. Son potenciales de pequeño voltaje con una duración de 20 a 30 ms. Cada electrodo individual representa la actividad sináptica de aproximadamente 2-2,5 cm de la zona de registro. La actividad local puede proceder de la misma corteza o puede ser el resultado de la influencia la sincronización de otras regiones más profundas que actúan a modo de marcapasos sobre el ritmo de base.

Para realizar un registro de EEG, se colocan 2 electrodos en el cuero cabelludo y un electrodo de tierra. Después se filtra la actividad de alta y baja frecuencia, que no está dentro del rango del EEG (0,5–30 Hz), lo cual mejora la señal. La señal que finalmente resulta, se visualiza en una pantalla o en papel en una gráfica de amplitud frente a tiempo.

Hay que usar un gran número de electrodos de forma que los distintos pares de registro puedan estudiar toda la corteza. Para la localización de los electrodos se ha establecido una norma internacional llamada sistema 10–20, que coloca los electrodos sobre diferentes regiones anatómicas del cerebro.

FIGURA 9. VISTA LATERAL DEL MONTAJE 10-20 DEL EEG



Tomado de: [p:www.medicine.mcgill.ca/physio/vlab/biomed_signals/eeg_n.htm](http://www.medicine.mcgill.ca/physio/vlab/biomed_signals/eeg_n.htm)

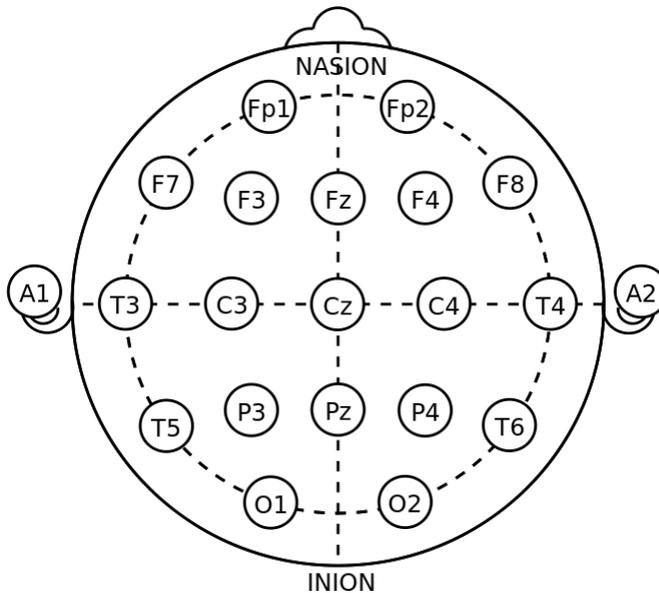
La numeración par corresponde al lado derecho y la impar al izquierdo. Las letras representan áreas frontales (F), frontopolares (Fp), temporales (T), parietales (P), centrales y occipitales (O). Se mide la distancia nasion-inion, el 10% de la distancia desde el punto nasion marca el punto Fp (Frontal Polar). El 10% de esta distancia sobre el inion señala el punto O (occipital). Entre los puntos Fp y O se sitúan otros tres puntos, separados a intervalos iguales, por el 20% de la distancia nasion-inion. Estos tres puntos son, de delante hacia atrás, el Fz (Frontal) el Cz (Central o Vertex) y el Pz (Parietal). En la figura 9 se aprecia un esquema de montaje del EEG 10-20, en vista lateral.

Hay que medir también la distancia entre los puntos preauriculares pasando por el vertex (Cz). El 10% de esta distancia marca la posición de los puntos temporales mediales, T3 y T4. Un 20% de la medida por encima de los puntos temporales medios se colocan los electrodos C3 y C4. Además se colocan dos electrodos de referencia en los pabellones auriculares (A). La letra z

1. INTRODUCCIÓN

corresponde a electrodos de línea media. En la figura 10 se representa un esquema de un montaje clásico del EEG convencional en vista superior.

FIGURA 10. MONTAJE CLÁSICO 10-20 DEL EEG. VISTA SUPERIOR.



Tomado de http://www.adnf.org/glossaire_neurofeedback.htm

El EEG convencional se ha utilizado en ciertas intervenciones de alto riesgo. El método tradicional de análisis incluye la inspección visual del trazado (Sloan 2004), deteniéndose en la frecuencia, amplitud, patrones de actividad y relación de actividad entre los canales. Cada onda se caracteriza por su frecuencia, que es el número de ciclos completos de la onda por segundo (Hz), su amplitud, que es la diferencia de voltaje entre el pico positivo y el negativo de la onda (μV) y el ángulo de fase, que es el ángulo que forma el punto de comienzo de la onda con la línea isoeletrica. En la tabla 2, (Rampil and Matteo 1998), se recogen las bandas clásicas del EEG según su frecuencia.

TABLA 2. BANDAS CLÁSICAS DEL EEG SEGÚN LA FRECUENCIA.

Banda de frecuencia	Rango de frecuencia
delta δ	0.5–3.5 Hz
theta θ	3.5–7 Hz
alfa α	7–13 Hz
beta β	13–30 Hz
beta ₂ β_2	30-50 Hz

Para realizar un registro intraoperatorio más específico, los pares de registro se pueden limitar a la zona a estudiar, resultando útil en la resección de focos epilépticos o clipaje de aneurismas en territorios en riesgo de isquemia. En cirugía vascular extracerebral, la asimetría del registro permite diferenciar entre isquemia y anestesia profunda. Se han identificado varios patrones de actividad, espigas o actividad de ondas que configuran la base para detectar convulsiones en quirófano o postquirúrgicas.

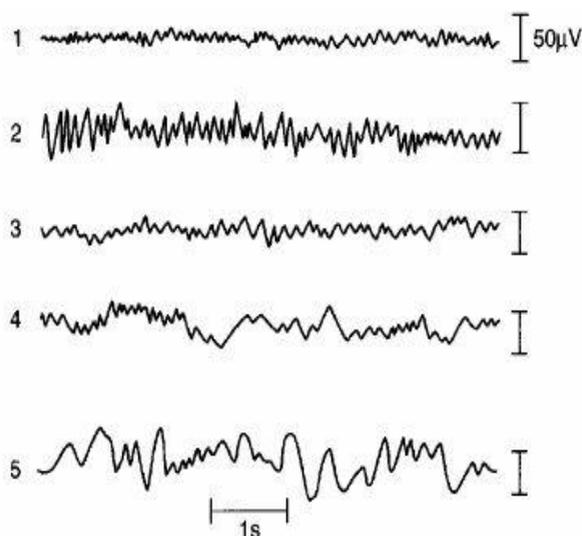
Los efectos de los anestésicos sobre el EEG son conocidos y siguen un patrón de cambio secuencial de amplitud de frecuencia y distribución. Generalmente se produce una etapa excitadora inicial, caracterizada por la desincronización y el aumento de la potencia relativa de las frecuencias más rápidas, predominantemente en las regiones frontales. Posteriormente, conforme se aumenta la dosis, se producen frecuencias lentas y de mayor amplitud, aparecen brotes-supresión llegando finalmente al silencio eléctrico (Sloan T.B. 2004).

El EEG presenta en su trazado diferencias objetivables según el estado de conciencia. Las frecuencias lentas y de baja amplitud pueden ser resultado de los anestésicos. En pacientes anestesiados, el EEG es similar al patrón del sueño natural, donde aparecen conjuntos de ondas sinusoidales de 12-14 Hz de frecuencia y unos 50 μ V de amplitud, los husos de sueño (*sleep spindles*). La presencia de ondas *spindle-like* y una actividad lenta delta de fondo, sin

1. INTRODUCCIÓN

ondas rápidas, es probablemente el signo más importante de anestesia (Bennett et al. 2009). Los episodios de brotes supresión y el trazado isoelectrico son característicos de anestesia aún más profunda, no se producen durante sueño natural. Estos cambios son dependientes del fármaco, lo cual ha contribuido al retraso en el uso del EEG como guía de la profundidad anestésica hasta llegar al procesamiento computarizado. En la figura 11 se puede apreciar el cambio en el trazado del EEG según se va profundizando el estado anestésico, cada número se corresponde con un estado de conciencia: 1 alerta; 2 relajado; 3 sedado; 4 dormido; 5, sueño profundo.

FIGURA 11. CAMBIOS EN EL EEG SEGÚN EL ESTADO DE CONCIENCIA.



Tomado de (Aitkenhead et al. 2003)

Cuando históricamente se anesthesiaba con un único fármaco, con una especificidad de acción relativamente baja, la profundidad anestésica era verdaderamente igual a la profundidad de la depresión del SNC. Hoy en día, se combinan diferentes anestésicos en distintas proporciones. El EEG, además de afectarse por los agentes anestésicos, se puede alterar por otras variables

fisiológicas. El enlentecimiento de la frecuencia por causas metabólicas que afecten el funcionamiento neuronal es una respuesta típica. La hipoxia, la hipotensión y la isquemia causan también aplanamiento y enlentecimiento del EEG. La hipotermia por debajo de 35°C produce enlentecimiento, llegando a silencio eléctrico con temperaturas de 20°C.

La respuesta del EEG a la isquemia es rápida, presentando un aplanamiento a los 20 s de una isquemia total. Si la isquemia es parcial, el EEG se enlentece con flujos por debajo de 18 - 20 mL min⁻¹ por 100 g de tejido cerebral y se aplanan con flujos de 12 - 15 mL min⁻¹ por 100 g. Después de que una isquemia gradual produzca cambios en el EEG, pueden pasar hasta 10 o 15 min hasta que se instaure un infarto. Por esto, puede servir para advertir de un ictus inminente y tratar de restaurar el flujo sanguíneo antes de un daño irreversible.

El uso rutinario de monitorización del estado hipnótico con el EEG convencional resulta poco práctico durante la anestesia, ya que precisa de un aparataje complejo, requiere cierto tiempo para instalar los electrodos y la presencia de un neurofisiólogo u otro experto dedicado exclusivamente a interpretar el registro. El tratamiento de la señal bruta del EEG puede reducir la gran cantidad de datos obtenidos del EEG y obtener varias variables procesadas. Así, se puede simplificar la información que nos da el EEG bruto en parámetros que puedan tener una aplicación más práctica. Han sido propuestas como posibles medidas del efecto anestésico sobre el SNC, el llamado Límite Espectral 95 (SEF) (Rampil, Matteo 1998), que es el valor de límite espectral que deja por debajo el 95% de la potencia del EEG o también la mediana de la frecuencia, etc. Pero se observó que eran en gran parte dependientes del fármaco específico y no presentaban monotonicidad en su respuesta.

El método más usado de análisis está basado en la técnica matemática de análisis de series de Fourier. Propone que cualquier señal puede ser representada por una serie de ondas sinusoidales de diferentes amplitudes. Se puede representar un gráfico del tipo X-Y que muestra la amplitud relativa de cada uno de los componentes de las frecuencias. También se puede representar la potencia del EEG frente a la frecuencia. Una variación útil de

representación es la matriz espectral comprimida o CSA (*Compressed Spectral Array*), en la que el efecto a lo largo del tiempo se representa en una tercera dimensión superponiendo gráficos lineales de épocas sucesivas.

1.5.3.2 EL ÍNDICE BIESPECTRAL (BIS)

1.5.3.2.1 GENERALIDADES SOBRE EL BIS

El BIS es la variable que se ha utilizado en nuestro ensayo clínico para la realimentación en el sistema de control. El monitor de BIS con gran diferencia es el monitor de EEG procesado que cuenta con más estudios en la bibliografía científica y actualmente constituye el *gold standard* con el que se han comparado los demás monitores de estado hipnótico.

Se trata de una técnica que no fue desarrollada a partir de estudios previos con animales de experimentación, sino que proviene de datos obtenidos de humanos. Es producto de un estudio empírico de datos estadísticos. Se estableció en una primera fase, una gran base de datos con los registros de la actividad del EEG en adultos jóvenes voluntarios, con varias concentraciones conocidas clínicamente relevantes de fármacos hipnóticos (Glass et al. 1997). El EEG bruto se inspeccionó para rechazar artefactos y se realizó un análisis biespectral y de las variables del espectro de potencia. Se identificaron posteriormente varios rasgos del EEG que fueran característicos del espectro de cambios producidos por los anestésicos y se eligieron las variables que mejor se correlacionaban con un resultado clínico (Rampil, Matteo 1998).

Las variables biespectrales y de potencia del espectro se acoplaron en un modelo estadístico multivariable para obtener la solución de probabilidad máxima, que con un análisis de regresión logística produce una serie continua de valores del BIS. Se testó en una serie estudios que generaron una nueva base de datos que evaluaron su utilidad en la práctica. Después, se identificó la combinación óptima y se transformó el resultado en una escala lineal de 0 a 100. Se han comercializado posteriormente diversas versiones que tratan de mejorar la exactitud del valor del BIS

Aunque es el monitor de hipnosis más contrastado en la clínica, se le han realizado una serie de críticas (Särkelä 2008). Entre ellas, que la base de datos

que sirvió para el desarrollo del BIS no ha sido publicada y por tanto, que es difícil concluir que existen ventajas en el análisis biespectral sobre otros análisis de potencia espectral del EEG. Además, se ha criticado que la base del algoritmo no esté libremente disponible y que es difícil interpretar sus cambios en términos neurofisiológicos. Otra crítica se basa en que el valor exacto en el que el paciente pierde la conciencia ocurre en un rango amplio de BIS, que puede ser diferente en la inducción o en la educación anestésica.

1.5.3.2.2 FUNDAMENTOS DEL BIS

Para calcular el número del BIS, el monitor realiza un análisis ponderado de cuatro subparámetros derivados del EEG: del dominio de tiempo la tasa de supresión y QUAZI supresión, de la frecuencia dominante, la potencia relativa beta y un análisis biespectral para evaluar la sincronización rápida/lenta.

Estos subparámetros se combinan de forma dinámica con el resto gracias a unos coeficientes que modulan el índice biespectral según el momento del acto anestésico. Por tanto, cada uno de esos subparámetros puede presentar una mayor o una menor influencia en el BIS dependiendo de las variaciones en la actividad eléctrica (Nunes et al. 2012). Detallando los componentes en los que se basa el BIS tenemos:

Estudiando los dominios de tiempo en los registros de EEG de la base de datos utilizada para obtener el BIS, se pudo relacionar el índice de supresión de descargas, la llamada tasa de supresión (TS) y el índice de supresión QUAZI con la anestesia profunda.

La *tasa de supresión* calcula la relación entre los intervalos mayores de 0,5 s en los que el voltaje del EEG no supera los $\pm 5 \mu\text{V}$ (trazado isoelectrico) y los periodos con presencia de señal en el EEG en los últimos 63 s. En casos de anestesia muy profunda se correlaciona con niveles del BIS entre 0 y 30 (Vanluchene et al. 2004). El valor de la TS es 0 en sujetos despiertos y sanos, también en pacientes sedados o con una anestesia quirúrgica adecuada. Si se presentan fenómenos de supresión, puede constituir una señal de isquemia cortical. En los casos de muerte encefálica el BIS es de 0 y la TS es de 100.

1. INTRODUCCIÓN

El *índice de supresión QUAZI* detecta actividad de ondas lentas < 1 Hz durante los brotes supresión. Se incluyó para descubrir la presencia ondas lentas que podrían estar contaminando el algoritmo original de la tasa de supresión. Se presenta durante estados anestésicos muy profundos. Así es posible detectar ciertos períodos de supresión, que no podrían ser descubiertos con los criterios estrictos del silencio eléctrico ($\pm 5 \mu\text{V}$).

La *potencia beta relativa* es el parámetro más importante para el algoritmo de cálculo del BIS durante la sedación superficial. Para su cálculo, la señal EEG se digitaliza, se calcula el cuadrado de la amplitud de cada una de las frecuencias que componen un periodo concreto para obtener la potencia espectral. Se aplica la transformación rápida de Fourier y se transforma el trazado de EEG en un histograma, así se obtiene la potencia del EEG para cada frecuencia. La relación beta es el logaritmo natural del cociente entre las potencias de dos bandas diferentes. Concretamente es la relación entre las frecuencias altas del EEG (30-47 Hz) con respecto a las frecuencias de 11-20 Hz. Estima la importancia de las ondas de alta frecuencia con respecto a la totalidad de ondas de la señal. Se ha utilizado para cuantificar el efecto farmacodinámico de los anestésicos. El componente beta constituye el principal elemento del BIS en el paciente despierto y en niveles superficiales de anestesia (BIS 60-100)

El *análisis biespectral* es una técnica estadística que se utiliza para el estudio de fenómenos con características no lineales. Proporciona una descripción pseudo-aleatoria continua de señales variables (como el EEG), siendo una alternativa a otras técnicas de análisis convencional de la potencia espectral derivadas de la transformación rápida de Fourier. El análisis biespectral analiza también la frecuencia dominante y examina la correlación de fase entre los distintos componentes de la señal. Cuantifica las relaciones entre componentes sinusoidales subyacentes, permitiendo caracterizar las interdependencias que probablemente existan entre las ondas del EEG.

Dentro del EEG existe una parte que refleja la actividad de estructuras más profundas. Estos componentes del EEG cambian durante el sueño y la anestesia. La aplicación del análisis biespectral permite determinar que componentes son debido a relaciones armónicas (ondas armónicas son

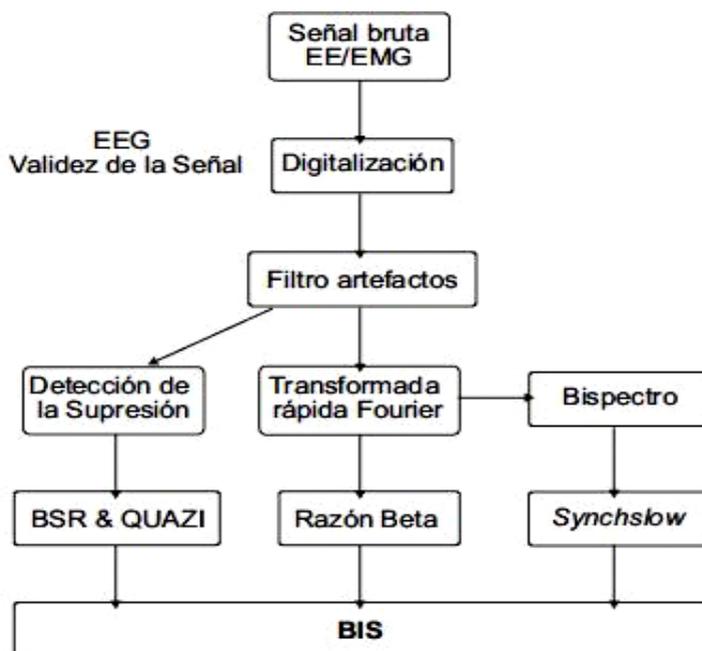
aquellas cuya frecuencia es múltiplo de una onda de menor frecuencia) y el ángulo de fase entre las ondas para determinar su sincronización. La bicoherencia se define a partir del análisis del grado de coherencia entre las fases de las ondas. Cuanto mayor sea el número de ondas armónicas y mayor sea su acoplamiento de ángulo de fase mayor será su bicoherencia y sincronización (Esteban Sánchez et al. 1999). De esto se puede deducir cuáles son las interacciones entre los generadores corticales y subcorticales. Los modelos de bicoherencia en el EEG se ha visto que cambian con dosis progresivas de fármacos hipnóticos.

De una forma más específica, el análisis biespectral se puede usar para cuantificar el grado de sincronización en el EEG. De este análisis resulta la sincronización rápida-lenta, que se obtiene del logaritmo de la relación del espectro de frecuencias altas (40 - 47 Hz) con respecto al componente total de frecuencias (0,5 - 47 Hz). Junto con la relación beta, el análisis biespectral es el elemento más importante en la determinación clínica del valor BIS. La sincronización rápida/lenta se correlaciona con las respuestas durante una sedación moderada o estado de anestesia superficial. Presenta una buena correlación con la fase de excitación y durante los niveles quirúrgicos de hipnosis.

En la figura 12 se detallan los subparámetros que se utilizan en el cálculo del BIS.

1. INTRODUCCIÓN

FIGURA 12. CONJUNTO DE SUBPARÁMETROS QUE GENERAN EL VALOR DEL BIS.



El patrón de brote/supresión es un patrón benigno que se ve con frecuencia en casos de anestesia muy profunda. Se puede identificar en el EEG en bruto y se compone de episodios de supresión, alternado con ráfagas de alta frecuencia y amplitud, como se puede observar en la figura 13. El aumento de concentración de anestésicos ocasiona mayor duración de los periodos de supresión. La tasa de brote/supresión BSR (*Burst supresion rate*) es la relación entre la duración de la supresión con respecto a la duración de un intervalo. Para evitar un aumento paradójico del BIS por la presencia de brote/supresión, el BIS incluye una sub-variable. En BSR entre 5 y 40 %, el BIS permanece casi sin cambios. En BSR > 40%, el BIS aplica en la versión BIS A-2000 (versión XP) la fórmula $BIS = 44,1 - (BSR / 2,25)$.

FIGURA 13. EEG MOSTRANDO PATRÓN DE SUPRESIÓN Y BROTE POSTERIOR.

Tomado de: Kreuer S. y cols. (Kreuer et al. 2003).

1.5.3.3.3 APLICACIÓN CLÍNICA DEL BIS

El primer modelo de BIS en salir al mercado fue el monitor A-1000, fabricado por Aspect Medical Systems (Natick, MA, USA). Posteriormente se han comercializado otros monitores de BIS, modelos A-2000 XP y A2000 Vista, con distintas versiones de software y un monitor de BIS bilateral.

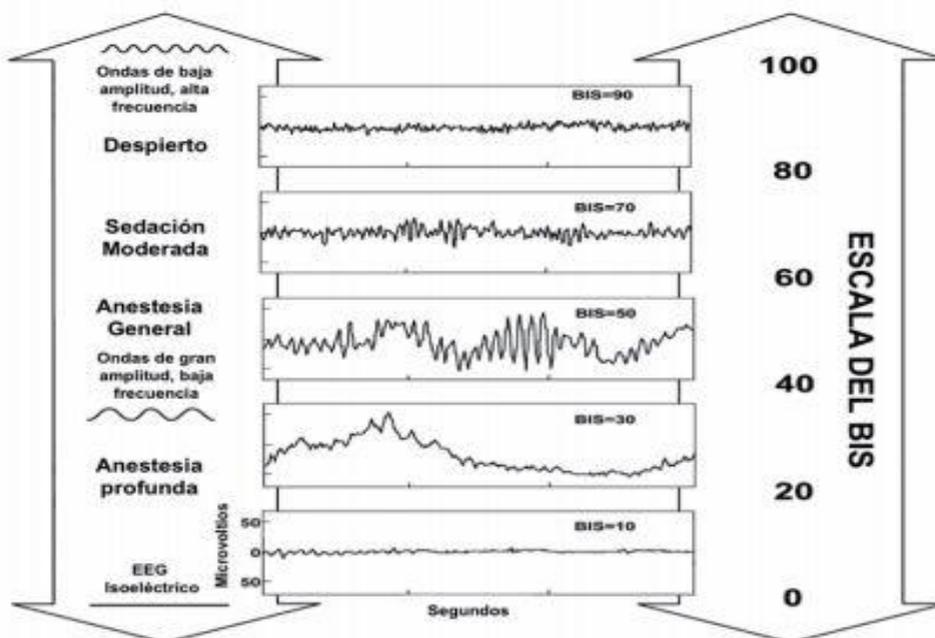
El valor “0” del BIS se corresponde con silencio eléctrico y el “100” a un adulto totalmente despierto y alerta (Johansen and Sebel 2000). El rango entre 90-100 representa al paciente despierto sin sedación. Entre 60-70 indica un estado hipnótico ligero. El fabricante recomienda mantener niveles de BIS entre 40-60 para una óptima profundidad anestésica durante la cirugía con anestesia general (Kelley 2010). El recuerdo de una palabra o sugestión visual se pierde cuando el BIS tiene valores superiores a 60, lo que sugiere que la pérdida de memoria ocurre antes que la pérdida de conciencia. En general, un valor de BIS por debajo de 60 se asocia a una probabilidad extremadamente baja de respuesta a una orden verbal. Además, esta relación es prácticamente idéntica en todos los agentes hipnóticos probados y no muestra una variación significativa en el tiempo o cuando se combinan dos anestésicos (Rosow and Manberg 2001).

El BIS mide un estado cerebral, no la concentración de un fármaco en particular. De forma que, un valor bajo de BIS indica hipnosis, sin que haya una consideración de cómo se ha producido. De hecho puede bajar en el sueño fisiológico aunque nunca tanto como con una dosis alta de hipnóticos. En la figura 14 se aprecia el valor numérico del BIS en una escala de 0 a 100 y su correlación con diferentes niveles de profundidad anestésica. Asimismo se puede observar la correspondencia del BIS con el EEG frontal. Estos rangos

1. INTRODUCCIÓN

fueron obtenidos de un estudio multicéntrico con la administración de agentes anestésicos específicos.

FIGURA 14. ESCALA DEL BIS Y RELACIÓN CON EL ESTADO DE CONCIENCIA Y EL EEG.



Tomada de: *Monitorización de la consciencia. Guía de bolsillo para el personal clínico.* Covidien (Kelley 2010)

El monitor cuenta con una serie de opciones de visualización en pantalla, una es la de actualizar los valores del análisis del EEG cada 10, 15 ó 30 s. Muestra en un gráfico la tendencia del BIS frente al tiempo y se puede añadir la visualización simultánea de la tendencia de otra variable secundaria seleccionable entre el EMG, la calidad de la señal, número de brotes/minuto o TS. El recuento de brotes (brotes/minuto) cuantifica la supresión, se define un brote como un periodo de actividad breve precedido y seguido de un periodo de inactividad, sólo está disponible con el sensor *Extend* de BIS.

Es posible alternar en la pantalla principal la presentación entre la tendencia del BIS y el registro del EEG. Se puede seleccionar un límite superior e inferior, con alarmas que alertan si los valores del BIS los sobrepasan. Indica la calidad de la señal con un diagrama de barras y permite hacer una comprobación de la impedancia de los electrodos del sensor. En la figura 15 aprecia el monitor de BIS A2000 VISTA modelo Vista, con un electrodo en disposición frontal colocado en un modelo, fue el que se utilizó en nuestro estudio.

FIGURA 15. MONTAJE DEL ELECTRODO DEL BIS Y MONITOR DE BIS A200 VISTA.



El indicador de EMG muestra las frecuencias altas del espectro (70-110 Hz), pero realmente no es específico para el EMG. Tiene utilidad como una estimación aproximada de cualquier artefacto eléctrico que contamine la señal del EEG y aumente falsamente su valor. En la figura 16, se aprecia el

1. INTRODUCCIÓN

valor del BIS en el margen superior izquierdo, el EEG en la parte superior derecha y la tendencia del BIS con un rango objetivo destacado.

FIGURA 16. PANTALLA DEL MONITOR BIS A 2000 VISTA.



Los valores del monitor BIS se correlacionan bien con el nivel de hipnosis en adultos durante la sedación y anestesia general. De esta manera es posible administrar dosis menores de anestésicos, esto puede facilitar una recuperación más rápida y acortar la fase de despertar.

Debido a que la valoración de la sedación cuenta con un componente de subjetividad importante, han sido utilizadas diversas escalas para valorar el grado de sedación de un paciente. Una de las más empleadas y que parece ser una medida más objetiva del nivel de alerta en los sujetos sedados, es la llamada escala de valoración del estado de alerta/sedación por parte del observador, OAA/S (Observer's Assesment of Awareness/Sedation) (Chernik et al. 1990). La puntuación de sedación de esta escala tiene en cuenta diversas variables independientes que se consideran importantes para la evaluación de

la sedación, como la capacidad de respuesta, el habla, la expresión facial y el grado de ptosis palpebral.

El BIS presentó una buena correlación con la escala OAA/S y con la respuesta a órdenes verbales en distintos ensayos clínicos con propofol (Doi et al. 1997), mostrando una mejor correlación con las concentraciones calculadas de propofol que la Frecuencia Media del EEG y el Limite Espectral 95% (SEF). También se estudió el propofol y desflurano. Los valores del BIS al final del acto anestésico se correlacionaba de forma significativa con el tiempo para alcanzar el alta ambulatoria precoz en pacientes que recibieron desflurano ($r=-0,68$) o propofol ($r=-0,76$). Concluyen los autores que el valor del BIS al final de la anestesia es útil como predictor para seleccionar qué paciente puede evitar el paso por la primera fase de la unidad de recuperación.

Se ha demostrado también una buena correlación entre los valores tele-espirados de isoflurano y el BIS (Bloom et al. 1995). Otro estudio (Sebel et al. 1997) demostró que dosificar el anestésico para hacer descender el BIS disminuye las posibilidades de movimiento ante la estimulación quirúrgica. Se comporta como un buen predictor en pacientes en los que se usó isoflurano como anestésico primario, pero lógicamente depende en gran medida de la utilización de analgésicos opiáceos potentes. Si se añaden opiáceos la correlación es mucho menos significativa, es decir, pacientes con estados anestésicos superficiales pueden moverse o no dependiendo de los analgésicos administrados.

1.5.3.3.4 CIRCUNSTANCIAS QUE PUEDEN AFECTAR EL BIS

Existen una serie de factores que pueden alterar la exactitud de los valores del BIS, unos pueden provocar descenso del valor y otros lo elevarlo falsamente. Es conveniente conocerlos, comentaremos los más importantes.

La hipotermia ($<33^{\circ}$) ralentiza la actividad cerebral y ocasiona descenso del BIS. En la hipotermia inducida en anestesia para cirugía cardiaca con *by-pass* cardiopulmonar, el BIS integra la sinergia de la hipotermia y los agentes hipnóticos.

1. INTRODUCCIÓN

La isquemia cerebral, de cualquier causa, ocasiona el enlentecimiento global del EEG o supresión total de la actividad eléctrica si es lo suficientemente severa. Esto se traduce en un descenso del BIS. Sin embargo, episodios focales de isquemia en zonas distantes a la zona de registro, no serán detectados por un sensor en la zona frontal.

El monitor mide y presenta en pantalla la actividad del EMG. Las señales eléctricas de alta frecuencia del EMG facial que aumentan en la fase de despertar no dejan de ser ruido eléctrico, capaz de producir artefactos que proporcionan valores falsamente elevados del BIS. Si se administra un bloqueante neuromuscular en esta situación, se produce una caída del BIS. Normalmente subirán conjuntamente el BIS y la actividad del EMG en la fase de despertar. No es necesario que exista una actividad importante del EMG para que el BIS detecte un retorno de la conciencia (Flaishon et al. 1997). Pueden afectarse los valores del BIS, además de por el EMG frontal, por cualquier otra actividad eléctrica, como la generada por un marcapasos o el bisturí eléctrico.

Este monitor puede ser fármaco-específico con algunos agentes hipnóticos, lo cual conviene conocer. Es posible entonces, que ciertos cambios intraoperatorios del BIS no siempre reflejen la profundidad de la anestesia, como sucede con la ketamina (Sakai et al. 1999) tanto como fármaco único, como asociada a propofol, óxido nitroso o xenón.

La CAM (concentración alveolar mínima) utiliza el movimiento del paciente ante el estímulo quirúrgico como objetivo y se utiliza como medida para comparar la potencia entre los anestésicos halogenados. Los valores de BIS en niveles de anestesia quirúrgica con halotano eran significativamente más altos que los que se encontraron con similares CAM equivalentes de sevoflurano (Edwards et al. 2003). Es posible que el BIS represente el componente hipnótico de la anestesia y que los distintos anestésicos inhalatorios consigan diferentes niveles de hipnosis en el punto común que previene el movimiento del paciente ante el estímulo quirúrgico.

Aunque en los estudios de validación del BIS versión 1 se postuló que, niveles bajos de BIS servían para predecir la posibilidad de movimiento ante la

incisión quirúrgica. Se concluyó posteriormente con estudios en animales de experimentación, que la respuesta refleja de retirada es mediada primariamente a nivel espinal (Kendig 1993). Esta diferente ubicación anatómica explica por qué el BIS, que no deja de ser una medida de la actividad cerebral, no es un buen predictor del movimiento reflejo que tiene su origen a nivel medular. Posiblemente porque el BIS, lo que refleja es el componente hipnótico de la anestesia (Kissin 2000).

En el estado anestésico se deben considerar acciones farmacológicas diferentes incluso si se utiliza un agente único. Por lo tanto, un único monitor de profundidad anestésica va a ser insuficiente para determinar la potencia relativa de los diversos componentes con una sola medida. El BIS puede no ser totalmente exacto para cuantificar lo fácil que un paciente se puede despertar por un estímulo intraoperatorio. Calcula un valor a partir de épocas de datos sin artefactos, recogidos durante los últimos 15 - 30 s, siendo cada época de 2 s. Se actualiza cada segundo y el cálculo se basa en el promedio de las últimas n épocas, donde n representa aproximadamente 60 s. Realmente no permite hacer una predicción en el futuro, sino que da una medida del estado hipnótico actual, basado en los últimos 15 - 30 s de datos del EEG.

1.6 El problema del despertar intraoperatorio

1.6.1 DESPERTAR INTRAOPERATORIO

El despertar intraoperatorio supone tener conciencia y conectividad con el medio externo durante una anestesia general. Se trata de un evento adverso infrecuente y es una de las causas de reclamaciones médico-legales. En ocasiones, puede ser una experiencia aterradora que deje secuelas persistentes como insomnio, pesadillas recurrentes y síndrome de estrés postraumático (Domino et al. 1999).

Existe cierta controversia en la comunidad anestésica, con opiniones divergentes. Por un lado, que se presta una atención desproporcionada a esta complicación con una relativamente baja incidencia; y por el contrario, para otros autores, se trata de un problema infravalorado con significativas secuelas para los pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

Para considerar confirmado un despertar intraoperatorio, es preciso que exista recuerdo explícito de eventos corroborados. La metodología de estos estudios clasifica los episodios de despertar en posibles y confirmados, según los detalles referidos por el paciente, pero se trata de un fenómeno inherentemente subjetivo. Los datos se recogen habitualmente por medio de un cuestionario a los pacientes (generalmente repetido 3 veces durante un 1 mes), conocido como el protocolo de Brice (Brice et al. 1970) . A veces, es muy difícil discriminar con certeza qué es lo que realmente experimentó el paciente, ya que él mismo puede llegar a dudar. Suelen referir percepciones de tipo auditivo con sensación de parálisis muscular, ansiedad, sensación de indefensión y con menor frecuencia refieren dolor (Cobcroft and Forsdick 1993).

Entre los factores que se asocian a una mayor incidencia de despertar intraoperatorio, están el tipo de intervención quirúrgica en relación con las circunstancias del paciente, algunos de ellos, pueden ser incapaces de tolerar una dosis suficiente de anestésicos por su pobre reserva fisiológica, clasificación ASA IV-V, cardiopatías, hipovolemia severa o shock. Supone también un mayor riesgo, la anestesia general demasiado superficial, como ocurre en las cesáreas urgentes, en los pacientes politraumatizados con inestabilidad hemodinámica (Bogetz and Katz 1984) y en la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (Phillips et al. 1993).

El efecto de otros fármacos puede ser motivo de confusión. Las dosis de anestesia que producen inconsciencia son menores que las que impiden la respuesta motora al dolor. El uso de relajantes musculares puede crear una falsa sensación de seguridad al garantizar la inmovilidad del paciente. También, el uso de betabloqueantes o agentes vasodilatadores condiciona la respuesta hemodinámica intraoperatoria.

Entre las causas descritas de despertar intraoperatorio, están los fallos en el equipo dispensador de los agentes anestésicos. Se incluyen situaciones de un mal funcionamiento de la máquina de anestesia, la desconexión parcial de algún elemento o agotamiento del anestésico inhalatorio del vaporizador. En la AIVT, el flujo retrógrado del anestésico intravenoso que no se dirige hacia el paciente, el cierre accidental de una llave que conecta una perfusión

intravenosa, errores en la programación de los perfusores, errores en el cálculo de la dosis, no prestar atención a las alarmas, etc.

Es siempre aconsejable una evaluación preoperatoria cuidadosa para identificar a los pacientes con alto riesgo de despertar intraoperatorio y una revisión exhaustiva de los registros anestésicos previos, además de realizar una lista de comprobación del equipo anestésico. Contar con un monitor de EEG procesado supone una herramienta adicional de monitorización para prevenir el despertar intraoperatorio que puede resultar muy útil. En nuestro estudio, se utilizó el BIS como monitor de hipnosis en todos los pacientes y consideramos que es una práctica recomendable

1.6.2 USO DE MONITORES DE HIPNOSIS Y DESPERTAR INTRAOPERATORIO

Existen estudios que no han conseguido correlacionar signos somáticos (respuesta motora o el cambio de patrón respiratorio) y autonómicos (taquicardia, hipertensión, sudoración, lagrimeo) de anestesia superficial con un recuerdo postoperatorio. Los datos hemodinámicos como la taquicardia o la hipertensión, no se correlacionan con el estado de conciencia por el método del antebrazo aislado con torniquete (Flaishon et al. 1997), pudiendo estar totalmente despiertos los pacientes y no mostrar ningún signo clínico o hemodinámico que manifieste anestesia inadecuada.

El mayor beneficio potencial de utilizar el BIS, o cualquier otro monitor de hipnosis y que justificaría por sí sólo su utilización, es reducir la incidencia de despertar intraoperatorio durante la anestesia general. Sin embargo, estudios recientes discuten la ventaja de la utilización de monitores de EEG procesado, generando cierta controversia. En la sección 5.4 de la Discusión se ampliará este aspecto.

Se encontró en un encuesta nacional realizada en Gran Bretaña e Irlanda sobre la incidencia de despertar intraoperatorio, que a pesar de que dos tercios de los centros disponían de ese equipamiento, casi tres cuartas partes de los especialistas senior nunca usaban un monitor de hipnosis durante la anestesia (Pandit et al. 2013). En los centros con equipo disponible sólo una minoría de los profesionales lo empleaba, generalmente en casos seleccionados.

1.7 Control en anestesia

1.7.1 INTERÉS DE LOS SISTEMAS DE CONTROL EN ANESTESIA

En un correcto manejo anestésico, es fundamental disponer de una monitorización fiable para generar una respuesta rápida y adecuada ante una eventualidad que se pueda presentar en cualquier momento de forma inesperada.

En los quirófanos modernos, donde se atiende a pacientes críticamente enfermos, se acumula una gran cantidad de sistemas de vigilancia. Los monitores integrados en una estación de anestesia incorporan al menos las siguientes variables: ECG (con ritmo, frecuencia, detección de arritmias y análisis del segmento ST), oximetría de pulso (con saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, intensidad de la señal), presión arterial no invasiva (sistólica, diastólica y media), concentración de oxígeno inspirado y de CO₂ tele-espirado, concentración de gases anestésicos, monitorización de la relajación muscular, medición de la temperatura, monitores de profundidad anestésica, otros dispositivos de soporte vital, parámetros de compliancia pulmonar, presión de vías aéreas, bucles flujo/volumen y volumen/presión, etc.

Se calcula que en un paciente en estado crítico, por lo menos 250 datos de los parámetros antes mencionados están disponibles para que sean atendidos, interpretados por el anestesiólogo y actúe en consecuencia si así lo requiere la situación.

Realmente, se plantea un problema de sobreabundancia de información por exceso de datos de monitorización. Es cierto también, que existe un límite para la capacidad de vigilancia y la concentración de los profesionales sanitarios. Esto crea la necesidad de disponer de herramientas de ayuda que permitan procesar parte de la información, e incluso, actuar en función del resultado de este procesamiento. Los sistemas automáticos de control persiguen este objetivo, de ahí que, recientemente, vayan adquiriendo cada vez más protagonismo. Las teorías de control propias de la ingeniería se han comenzado a aplicar en los sistemas de administración de anestésicos controlados por ordenadores. Por medio de un proceso de observación del

efecto, valoración del error e intervención, lo que se pretende es un control más exacto de una variable controlada.

En principio, a nivel teórico, el control en lazo cerrado ofrece sobre la administración manual, una mejor calidad del cuidado anestésico porque ajusta mejor la dosis para un efecto específico medible, que puede ser muy variable en cuanto a su intensidad a lo largo del tiempo. Un sistema de control automático es capaz de realizar un número infinitamente superior de ajustes de dosis en un tiempo determinado, comparado con lo que haría un médico en su práctica habitual. Disponer de un sistema automático, libera al anestesiólogo de una serie de tareas repetitivas y le permiten enfocar más su atención sobre signos clínicos, el campo quirúrgico y el resto de monitores de variables respiratorias, cardiovasculares, bloqueo neuromuscular, sangrado, débito urinario, etc.

Los sistemas automáticos realimentados permiten liberar recursos humanos limitados, esto puede suponer que, en determinados centros muy especializados que cuenten con escasos especialistas altamente capacitados, dispongan de más tiempo para la atención a sus pacientes. Puede ser especialmente relevante en la atención de los pacientes críticos.

Si un controlador de lazo cerrado se muestra tan eficaz como un médico en el control de una variable en particular, se podría utilizar un dispositivo autónomo en áreas remotas donde el acceso inmediato no es posible. Se convierte en una especie de experto portátil. Lo que sería de gran utilidad en zonas de combate, catástrofes naturales, localizaciones rurales aisladas o incluso el espacio, pudiendo actuar supervisado a distancia hasta que lleguen los expertos.

1.7.2 EL PROBLEMA DEL CONTROL EN ANESTESIA

El problema al que nos enfrentamos en el control del proceso anestésico desde el punto de vista teórico, es formidable por su gran complejidad. El control en la anestesia persigue regular los tres componentes básicos de la misma, la hipnosis, la analgesia y el bloqueo neuromuscular.

1. INTRODUCCIÓN

Es muy importante en el manejo de un cualquier procedimiento anestésico rutinario, para evitar efectos secundarios potencialmente peligrosos, que esté controlada al máximo la acción de los fármacos que se utilizan. Las sobredosis relativas pueden ocasionar en determinados pacientes que podemos clasificar como “frágiles” (ancianos, debilitados, cardiópatas, nefrópatas o con comorbilidades, etc.) trastornos cardiovasculares severos y depresión miocárdica con riesgo de situaciones de bajo gasto cardiaco, bradicardia e hipotensión.

La aplicación de técnicas automáticas de control en el campo de la medicina está viviendo una expansión importante en los últimos años. El objetivo consiste en automatizar la dosificación de los agentes anestésicos que se suministran al paciente durante una intervención quirúrgica, de modo que el estado hipnótico del paciente permanezca alrededor de un valor diana elegido, en el que se suprima la percepción del dolor y el recuerdo de la operación.

El objetivo final es optimizar el proceso anestésico. De este modo se logra mejorar el rendimiento del bloque quirúrgico en términos de acortar los tiempos de recuperación del paciente, ajustar mejor el tiempo de uso de quirófanos y salas de recuperación, y principalmente, en un ajuste más exacto de las dosis infundidas a las necesidades reales de cada paciente.

1.7.3 CONTROL DE LA HIPNOSIS

1.7.3.1 DIFICULTAD DEL CONTROL DE LA HIPNOSIS

El modo de actuación de los anestésicos todavía no es del todo conocido, esto hace que no sea un proceso sencillo el control de la acción de agentes hipnóticos. No existe un factor tangible y medible de la conciencia, esto hace que su modelado sea complejo y difícil. Es preciso entonces, utilizar medidas subrogadas de los efectos farmacodinámicos de los anestésicos y conocer que el sistema cerebral se comporta de una forma no lineal.

Una cuestión sin respuesta en la neurociencia es cómo se produce la transición entre el estado consciente e inconsciente. El paso del estado de conciencia a inconsciencia puede ocurrir de forma brusca tal como ocurre

entre las fases de sueño REM y no-REM. La inducción anestésica se atribuye generalmente a la modulación global de la función neuronal inducida por los fármacos. El despertar de la anestesia se piensa que ocurre pasivamente, conforme se va produciendo la eliminación de los anestésicos de su unión a los receptores del SNC. Si esto fuera cierto, entonces las concentraciones anestésicas en la inducción y la educación serían indistinguibles.

La relación entre dosis y concentración plasmática es compleja, existiendo autores que abogan por usar la TCI (*Target controlled infusión*) como *input* del control en lazo cerrado. Sin embargo, la precisión de los modelos de TCI disponibles está lejos de ser perfecta y este problema de inexactitud hace que se discuta qué modelo para el propofol es el más adecuado (Absalom et al., 2011). Por otra parte, el uso de TCI conlleva varias suposiciones que se comentan con mayor detalle en la sección 5.8 de la Discusión.

EL control de la administración de agentes anestésicos intravenosos plantea también dificultades inherentes a su naturaleza. Se trata de un proceso asimétrico, en el sentido de que podemos administrar un fármaco intravenoso, pero no se puede extraer del organismo una vez administrado con la misma facilidad. Es cierto que la retirada del anestésico del paciente tampoco se puede realizar de una forma activa en la práctica clínica estándar. Para disminuir la profundidad del estado anestésico hay que esperar a que los efectos farmacodinámicos desaparezcan por redistribución o eliminación. Al finalizar una intervención, el paciente recupera la conciencia cuando los niveles de anestésicos descienden de un determinado umbral por redistribución.

1.7.3.2 CONTROL DE HIPNÓTICOS EN LAZO ABIERTO

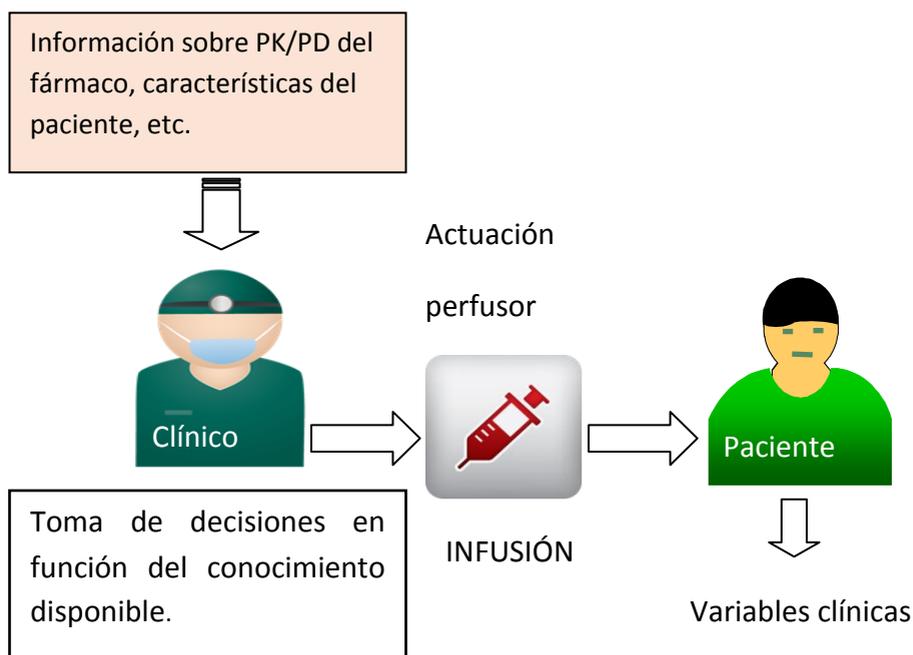
Existen básicamente dos métodos que se pueden aplicar al control de la administración de fármacos en infusión continua: control de lazo abierto y control de lazo cerrado. Describiremos el marco teórico a continuación.

En un control en lazo abierto, para el cálculo de la entrada a aplicar, no se observa el estado en que se encuentra el sistema. Si esto lo trasladásemos al campo de la anestesia, una actuación en lazo abierto supondría que el anestesiólogo administrara los fármacos basándose únicamente en los

1. INTRODUCCIÓN

conocimientos previos de que dispone del proceso (modelo, características del paciente, tipo de cirugía, etc.), pero sin observar el estado en que se encuentra el paciente (ver Figura 17), ni disponer de información de la acción del fármaco. Evidentemente, en el campo de la medicina sólo se actúa de este modo en aquellos casos en los que resulta inaccesible la observación del estado del paciente.

FIGURA 17. ILUSTRACIÓN DE UNA ACTUACIÓN EN LAZO ABIERTO PARA LA INFUSIÓN DE UN FÁRMACO.

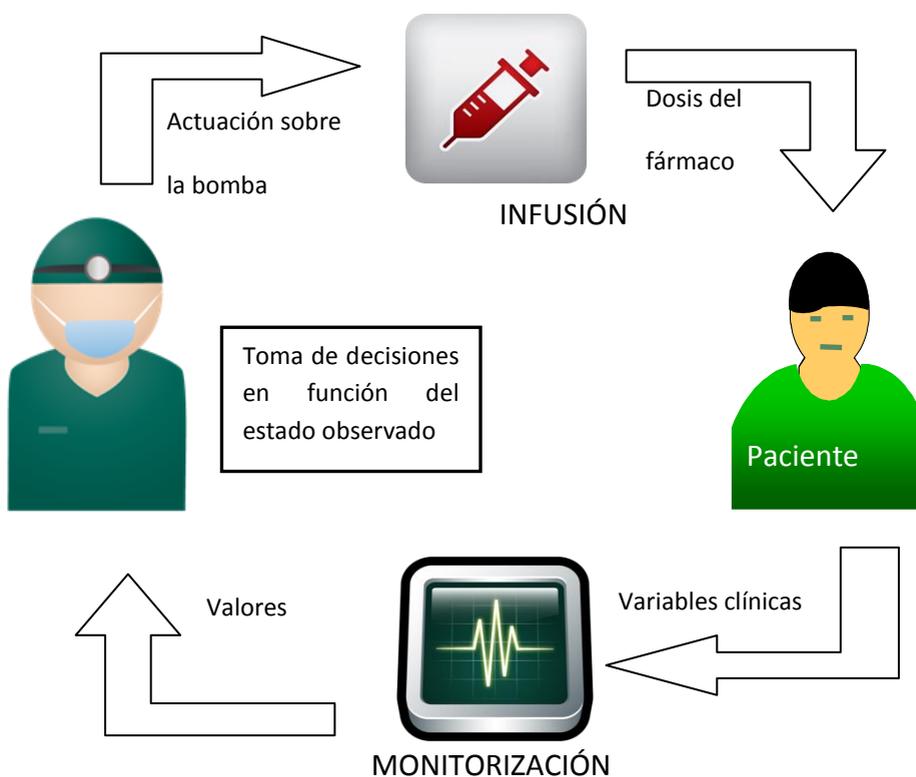


1.7.3.3 CONTROL EN LAZO CERRADO MANUAL DE LA INFUSIÓN DE PROPOFOL

En el trabajo diario, los anestesiólogos actúan con una aproximación de tipo reactiva en el control del sistema: paciente-intervención. Se escoge la dosis inicial de un hipnótico basándose en una serie de datos conocidos a partir de informaciones sobre la farmacología y características específicas de ese grupo de pacientes. Se observan los resultados de la acción de los fármacos y se

realizan los ajustes pertinentes en función de los efectos clínicos observados a intervalos variables de tiempo (Absalom et al. 2011). Un tipo de reevaluación puede ser simplemente no variar la velocidad de infusión. En otros casos, se estima que es necesario aumentar o disminuir la dosis según su efecto.

FIGURA 18. ACTUACIÓN EN LAZO CERRADO CON CONTROL MANUAL POR EL ANESTESIÓLOGO.



Cuando un anestesiólogo toma la decisión de mantener o cambiar, ya sea una concentración diana deseada de un anestésico, o bien un efecto clínico deseado (analgésico, hipnótico, relajación muscular, etc.), lo puede hacer manualmente, aumentando, disminuyendo o incluso deteniendo una infusión continua y estamos hablando, desde el punto de vista de la ingeniería de

1. INTRODUCCIÓN

control, de control de lazo cerrado. De la observación y los resultados de sus acciones se deducen nuevos ajustes de dosificación. El controlador es el clínico, que actúa generalmente de forma irregular, en cuanto a intervalos de tiempo y graduación de su acción.

En la figura 18 se puede ver una ilustración de una actuación en lazo cerrado para la infusión de fármaco en un paciente con control manual (el médico hace la función de controlador). Como se puede observar, se establece un lazo de realimentación en el que el médico observa el estado del paciente y decide, en función de su evolución, las dosis correctas de fármaco. Esta es la práctica estándar en quirófano.

Habitualmente se utilizan recomendaciones basadas en estudios FC/FD de cada fármaco. Se han publicado varios esquemas para la administración del propofol. El de Roberts y cols. (Roberts et al. 1988) es uno de los más conocidos, describieron un protocolo de dosificación basado en un modelo FC tricompartmental. Establecieron que después de un bolo inicial de 1 mg kg^{-1} el régimen recomendable era, infundir durante 10 minutos a $10 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, seguido de $8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ durante otros 10 minutos y mantener después a $6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$. Es el protocolo para infusión manual más popular, con este esquema de infusión las concentraciones plasmáticas variaban entre 3,2 y $4,0 \mu\text{g mL}^{-1}$. Este régimen de infusión se ha aplicado de forma general en muchos hospitales sin monitorización de los efectos farmacodinámicos.

En el control manual por el anestesiólogo, sería más exacto guiarnos por los efectos del propofol con un monitor de hipnosis para aumentar o disminuir la velocidad de infusión. Si creemos que estamos en una situación de sobredosis relativa, es mucho más difícil, por el peligro que supone, que seamos capaces de detener la infusión durante el tiempo exacto y luego reiniciarla el momento justo para producir el descenso deseado de la Cp. Por tanto, casi siempre se está sobredosificando si se quiere minimizar el riesgo de despertar intraoperatorio.

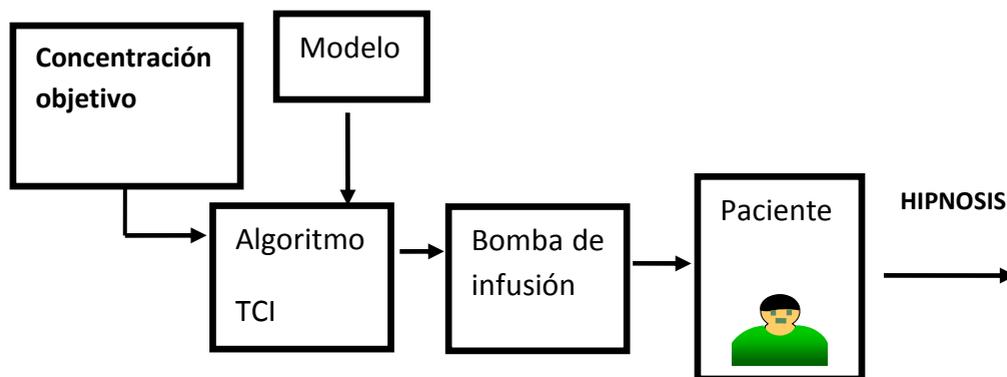
1.7.3.4 CONTROL DE PROPOFOL CON TCI (TARGET CONTROLLED INFUSION)

El desarrollo de modelos FC para el propofol y el remifentanilo favoreció el paso siguiente a la AIVT con control manual. Estos modelos FC se

incorporaron en un software, instalado a su vez en un perfusor o una base que puede controlar simultáneamente varios perfusores. Se trata de la infusión controlada por objetivo (TCI) y básicamente puede ser de dos tipos según la concentración objetivo con la que queramos trabajar. Si se usan niveles plasmáticos, hablamos de TCI plasmática (TCIp) y de TCI en sitio efecto (TCIe) si estimamos los niveles en la biofase.

En la TCI se trabaja con previsiones simuladas, basadas en estudios FC que originaron diversos modelos para el propofol y hacen estimaciones de concentraciones en plasma o en sitio de efecto. Se calcula la velocidad de infusión requerida para mantener una determinada concentración prefijada. El sistema mantiene teóricamente la misma concentración hasta que el operador la modifique manualmente. En la aplicación clínica no se miden niveles en plasma en ningún momento y además, en el sitio de efecto es técnicamente imposible determinar la concentración. El software predice las concentraciones futuras y generalmente se puede ver una gráfica estimando la evolución en el tiempo. Esto incluye el tiempo transcurrido hasta alcanzar un límite inferior de desaparición del efecto clínico.

FIGURA 19: ESQUEMA BÁSICO DE UN SISTEMA TCI.



1. INTRODUCCIÓN

La aparición de los sistemas TCI, supuso el primer paso hacia la automatización de la anestesia, siendo los sistemas más desarrollados comercializados disponibles hasta el momento actual. No obstante, no se trata de un control automático. Los componentes de un sistema TCI básico se detallan en la Figura 19.

El uso de TCI requiere tener el conocimiento de las concentraciones terapéuticas adecuadas para la aplicación clínica específica. Los anestesiólogos deben ajustar la concentración diana adecuada para hacer frente a las diferencias individuales y los estímulos quirúrgicos. Se pretende que el algoritmo sea capaz de mantener estable, o modificar si se quiere, las concentraciones estimadas rápidamente y de acuerdo con un modelo elegido. Para evitar retrasos indeseables por el tiempo que tiene que transcurrir para que el fármaco pase de un compartimento a otro, es posible aumentar la C_p con un bolo, seguido por un cambio en la velocidad de infusión. Realizar estos cambios de forma manual es complejo y no resulta práctico. Si lo que hacemos es detener la infusión momentáneamente para provocar un descenso de los niveles plasmáticos, existe el riesgo de que inadvertidamente no se reinicie la infusión.

Trabajando en TCle, para aumentar la C_e de forma rápida, el sistema manipula la C_p , la aumenta rápidamente a un nivel por encima de la C_e diana antes de detenerse. Esto puede ocasionar en algunos casos efectos secundarios indeseables. La mayoría de los sistemas usan iteraciones matemáticas para determinar la magnitud de la sobredosis plasmática. Por el contrario, cuando queremos reducir la C_e , se detiene la infusión durante un cierto tiempo, el suficiente para generar un gradiente hacia el plasma hasta que se haya alcanzado el nuevo nivel diana seleccionado.

Realmente el sitio de acción del hipnótico no es el plasma, sino el SNC. El efecto sobre el receptor cerebral es el que desencadena la acción farmacológica. Se produce un cierto retraso en la aparición del efecto y en los cambios de intensidad del mismo. Para explicar este fenómeno se han propuesto los modelos FD. En la anestesia intravenosa, los modelos FD descritos son los llamados modelos sigmoideos, en los que la aparición del efecto no ocurre de forma lineal con el aumento de la C_p .

Aunque han sido muy útiles para explicar la fisiología de este proceso, han sido también cuestionados porque es probable que los efectos sean parcialmente directos pero también indirectos al actuar sobre receptores de estructura a distancia. Además las curvas Concentración/Efecto pueden ser diferentes según estén aumentando o disminuyendo las concentraciones del fármaco.

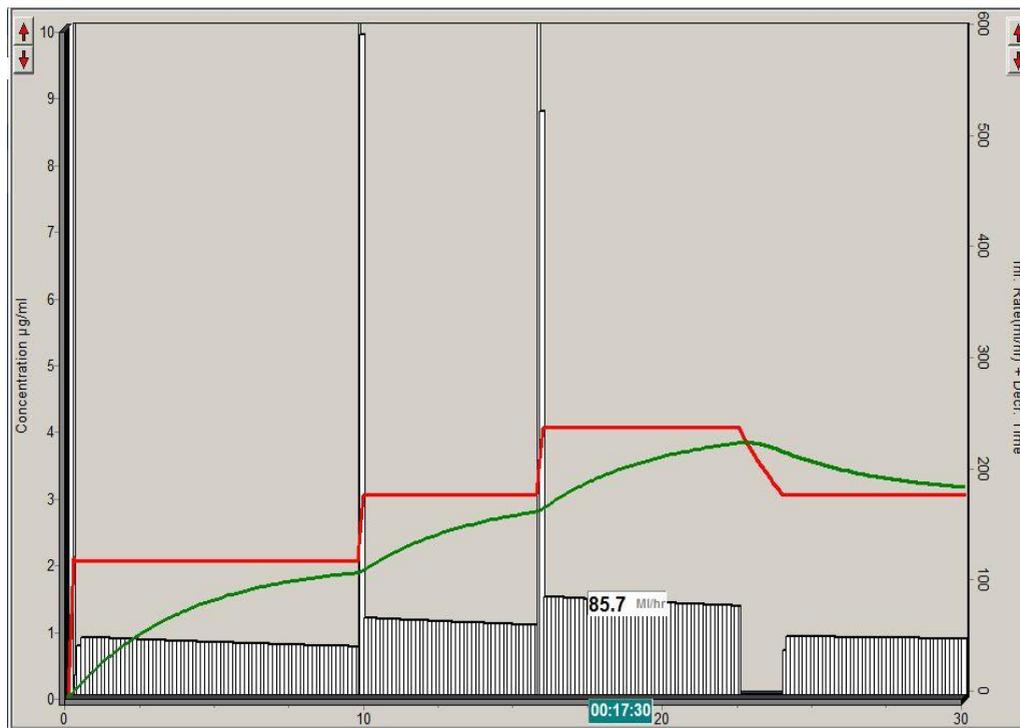
El temor a un despertar intraoperatorio con AIVT, que carecía de una medida de la dosis administrada, a diferencia de la anestesia inhalatoria, retrasó la difusión generalizada de esta técnica. Fueron los monitores de función cerebral los que generaron más confianza en su uso, al permitir valorar el efecto farmacodinámico y ayudaron a titular con más exactitud los anestésicos intravenosos en un sistema de lazo abierto

Existen potenciales fuentes de error en los sistemas TCI, por ejemplo, la precisión de la C_p estimada y la magnitud de sobredosis requerida depende de que se asuman varios supuestos y de la exactitud de diversos parámetros. Errores causados por los modelos pueden ser tolerados sin problemas por sujetos jóvenes, pero en pacientes ancianos o con un frágil estado de salud puede dar lugar a una inestabilidad cardiovascular significativa. Se midieron concentraciones plasmáticas (Fechner et al. 1998) y se obtuvo que el Diprifusor™ trabajando con TCI en plasma tenía una precisión de 27,5%, lo que se consideraba por los autores como una inexactitud aceptable, al tener un error medio de rendimiento de un $\pm 30\%$

En la figura 20 se aprecia una simulación de TCI con el programa Tivatrainner (*Tivatrainner simulation software*, <http://www.eurosiva.org>). Se empleó el modelo de Marsh para el propofol en un varón adulto de 70 kg, 170 cm y 40 años. La C_p (en $\mu\text{g mL}^{-1}$) se aumentó de 2 a 3, posteriormente a 4 y de nuevo se descendió a 3. En rojo se representa la C_p , que es la que se ha modificado en la simulación, en verde se muestra la evolución de C_e en el tiempo, las barras inferiores corresponden a la velocidad de infusión. Se puede observar el tiempo necesario para que el equilibrio entre la C_e con la C_p .

1. INTRODUCCIÓN

FIGURA 20. SIMULACIÓN DE TCI CP CON EL PROGRAMA TIVATRAINER



1.7.4 CONTROL EN LAZO CERRADO

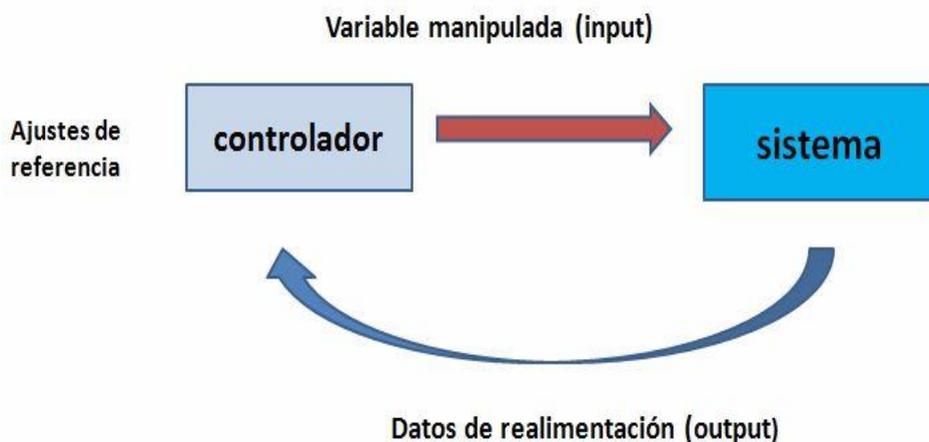
1.7.4.1 GENERALIDADES EN EL CONTROL EN LAZO CERRADO CON HIPNÓTICOS

El paso siguiente a la TCI, es realimentar el sistema midiendo directamente el efecto FD del hipnótico y de esta manera cerrar el lazo. Para llegar al control de lazo cerrado han sido necesarias diversas aportaciones como la tecnología relacionada con el desarrollo de la informática y los avances en los sistemas de administración de fármacos. En anestesia, estos sistemas de control automático, no son otra cosa que programas informáticos diseñados específicamente para mantener ajustado un valor diana de un efecto farmacológico previamente seleccionado. Son sistemas capaces de adaptar automáticamente la cantidad de fármaco administrado.

En todo sistema de lazo cerrado, se precisa disponer de una señal de calidad suficiente del efecto del fármaco, con esta medida, se calcula el error entre el valor observado y el valor diana. Este error se procesa a través de un algoritmo que calcula la velocidad de infusión del fármaco para hacer que el error sea cero. Algunos mecanismos de control permiten predecir cómo se va comportar el sistema en el futuro analizando los datos retrospectivos y actuar en consecuencia.

La aplicación clínica de sistemas de lazo cerrado para administrar fármacos anestésicos no es una tarea tan fácil como podría parecer. La gran complejidad del organismo humano y las diferentes formas de reaccionar que puede presentar, hacen que sea difícil elaborar y refinar los componentes básicos de un sistema de lazo cerrado. En la figura 21 se ilustra un esquema de un sistema en lazo cerrado genérico.

FIGURA 21- ESQUEMA DE UN LAZO CERRADO GENÉRICO.



La exactitud de la variable a controlar en un sistema de lazo cerrado influye mucho en la efectividad de los sistemas de control (Gentilini et al. 2001). En un sistema ideal, las diversas variables que el controlador va a intentar regular, deben ser medidas de forma exacta. Algunas, como la presión

1. INTRODUCCIÓN

arterial, pueden ser indicadores directos de la variable controlada, mientras que con otras resulta más complicado como las derivadas del procesamiento del EEG. De aquí surge un reto para el investigador porque es más difícil y posiblemente será menos preciso cuando se ponga en funcionamiento, el diseño de un sistema capaz de controlar el componente hipnótico de la anestesia sin tener una medida directa del efecto del agente anestésico.

1.7.4.2 BENEFICIOS POTENCIALES DEL USO DEL LAZO CERRADO EN ANESTESIOLOGÍA

Existen evidentes beneficios derivados de la disponibilidad de herramientas de ayuda al anestesiólogo en sus intervenciones, destacaremos los más relevantes.

La tecnología moderna aplica frecuentemente automatismos que se han incorporado ya a la actividad cotidiana. Esto permite liberar de tareas repetitivas y monótonas a la persona encargada de supervisar el funcionamiento global de cualquier sistema.

La implementación de automatismos en anestesia permite descargar al anestesiólogo de labores reiterativas, que demandan constantemente su atención de forma rutinaria. Tareas que pueden incluso, retrasar la identificación de una verdadera situación de crisis en el transcurso de una intervención quirúrgica. En nuestro campo de acción, esto permite centrar la atención del médico de forma más adecuada en otros aspectos del manejo intraoperatorio que pueden resultar cruciales. Este aspecto, indudablemente, permite una optimización de la carga de trabajo del anestesiólogo.

En la práctica diaria, es un hecho conocido la impredecibilidad que se produce en el efecto de los anestésicos, justificada por la gran variabilidad FC y FD existente en la población general. Esta variabilidad puede ocasionar una fase de recuperación prolongada por sobredosis relativa en una población de pacientes concreta. Y por el contrario, en otro muy pequeño porcentaje de pacientes, si la dosis administrada fuera insuficiente podría ocasionar episodios de despertar intraoperatorio. Uno de los beneficios más interesantes del control en lazo cerrado es la reducción del riesgo de sobredosificar o de infradosificar los fármacos anestésicos. Un sistema automatizado puede limitar los efectos típicos de la variabilidad

interindividual de los pacientes en el análisis del rendimiento de un acto anestésico.

Existen razones para pensar que, el uso de automatismos de lazo cerrado en la infusión de anestésicos intravenosos es capaz de realizar, con una gran diferencia, un mayor número de ajustes en la velocidad de infusión por unidad de tiempo, que los que realizaría un médico. Además, los cambios en los ajustes se van a producir de una forma mucho más rápida, comparados con los que haría un anesthesiólogo de forma manual. Estos cambios, se van a adaptar de una forma más exacta a la realidad cambiante de una intervención quirúrgica, aumentando el tiempo que permanece el efecto clínico deseado dentro de un rango elegido.

Un sistema automatizado de circuito cerrado, no se ve afectado por las inevitables pérdidas de atención en la tarea a realizar que pueden afectar al ser humano. El algoritmo implementado, al ser perfectamente repetible, puede ser probado y analizado de forma retrospectiva. De esta manera, puede ser constantemente mejorado en la práctica.

Dotar al anesthesiólogo de una herramienta de ayuda en el proceso anestésico supone un importante avance, al permitirle monitorizar y controlar las principales variables que intervienen en el proceso. Esto supone un paso considerable que mejoraría el rendimiento y optimización del acto anestésico, en términos de mejor ajuste de los tiempos de recuperación del paciente, tiempos de ocupación de los quirófanos y salas de recuperación, ajuste de la dosis infundidas a las necesidades reales de cada paciente, disminución de costes derivados de gastos en fármacos y reducción global de costes de cada intervención quirúrgica.

Se espera una mejora sustancial en el rendimiento obtenido con las técnicas de automatización. La monitorización avanzada de los efectos de los fármacos podría ayudar a aumentar la calidad del cuidado anestésico, mejorando el resultado final de la atención a los pacientes. En última instancia, se pretende mejorar la seguridad y calidad en la atención anestésica.

1.7.4.3 ESTRATEGIAS DE CONTROL EN ANESTESIA

Se puede decir que son posibles dos diferentes aproximaciones al control de la hipnosis. Control basado en la señal y control basado en el modelo. La diferencia fundamental es que en el segundo caso se hace uso de un modelo del paciente para el cálculo de la dosis a infundir.

1.7.4.3.1 CONTROL BASADO EN SEÑALES (PID)

Existen varias estrategias para conseguir una administración de lazo cerrado. Una es el llamado controlador proporcional-integral-diferencial (PID), se usa mucho en sistemas de control automáticos en la electrónica o ingeniería y requiere una comprensión explícita de la relación de entrada y salida con soluciones matemáticas (Schuttler and Schwilden 1999). Estos controladores han mostrado su robustez en el control de muchas aplicaciones en la industria.

El PID es un controlador genérico, de estructura fija, ampliamente utilizado que suele ser una solución simple, fácil y eficiente para controlar casi cualquier sistema. El funcionamiento se puede esquematizar en calcular las diferencias entre el valor de salida y el valor diana, esta diferencia se utiliza para ajustar el valor de entrada. Cada uno de los términos del nombre corresponde con diferentes componentes del error. El valor de error presente (proporcional), valor de error el pasado (integral) y el valor de error futuro (derivado).

Se trata de un tipo de controlador esencialmente ignorante o indiferente, no incluye un conocimiento sobre el metabolismo del fármaco o de los valores de concentraciones potencialmente peligrosas. Es por esto, que es preciso un ajuste fino para cada situación específica con este tipo de controlador, de lo contrario, pueden resultar muy lentos para conseguir estabilizar la señal o por el contrario, pueden producir oscilaciones bruscas que resulten peligrosas. La existencia de esta tendencia a producir oscilaciones del sistema hace que sea preciso ajustar las ganancias individuales de cada uno de estos 3 componentes, cada una asociada a una acción del controlador. Es importante una elección adecuada de los valores de estos parámetros para obtener un rendimiento satisfactorio.

En una estrategia de control de una variable como el BIS, que indica estado hipnótico, es deseable que las oscilaciones de los valores alrededor del valor diana, que inevitablemente se van a producir, sean lo más suaves y amortiguadas posibles. A veces se consigue una respuesta con una estabilidad aceptable pero con un comportamiento oscilatorio alrededor del punto de consigna (Absalom, Kenny 2003). El ajuste fino de un controlador tipo PID es difícil en este contexto, porque el organismo humano es muy complejo. Interfieren en el comportamiento del sistema multitud de factores, la acción farmacológica de los anestésicos, la gran variabilidad interindividual, la variabilidad intraindividual y la reacción de los pacientes a los estímulos externos.

Nuestro trabajo se enfoca en un controlador PI (sin acción derivativa) para regular el nivel de hipnosis realimentando la señal del BIS.

1.7.4.3.2 CONTROL BASADO EN EL MODELO

Determinadas estrategias de control se basan en predecir el comportamiento del paciente, de aquí el interés en disponer de un modelo fidedigno de cada paciente (Torricco et al. 2007). Habitualmente integran una serie de variables fisiológicas establecidas, como la concentración en el sitio de efecto, respuestas cardiovasculares o parámetros farmacológicos.

Este modelo debe representar correctamente la respuesta del paciente ante la infusión del fármaco en el organismo. Sin embargo, los mecanismos fisiológicos que regulan la distribución y los efectos de los fármacos son conocidos sólo parcialmente. Como solución se proponen alternativas de modelos compartimentales basados en principios farmacológicos básicos. Se han descrito varios modelos paramétricos y no-paramétricos, farmacocinéticos y farmacodinámicos para su aplicación en anestesia. Un inconveniente que presentan estos modelos es que sus parámetros pueden tener una incertidumbre grande y normalmente se obtienen de datos originarios de distintas fuentes, que pueden haber operado en diferentes condiciones (Schnider et al. 1998b). Existen otras alternativas de modelado como las basadas en modelos de cajas negras o las basadas en el conocimiento, pero presentan propiedades de extrapolación muy limitadas (Gentilini 2001).

1. INTRODUCCIÓN

Los controladores basados en el modelo, al menos teóricamente, podrían ser una alternativa mejor a los basados en la señal. El enfoque basado en el modelo analiza la precisión de un modelo diseñando con respecto a la respuesta observada y utiliza esta información para mejorar sus procesos futuros.

Para establecer un cierto grado de precisión, es necesario un trabajo previo del sistema con datos simulados que sería el modelo de referencia. Otra opción es trabajar con las respuestas en tiempo real o mediante identificación *on line* del sistema. Estos modelos ayudan a explicar mejor la variabilidad entre los pacientes y a mejorar la robustez del controlador.

1.7.4.3.3 CONTROL BASADO EN LÓGICA DIFUSA

Existe frecuentemente cierta incertidumbre o componente probabilístico en las decisiones diagnósticas o terapéuticas en medicina. A menudo no existen algoritmos matemáticos que determinen exactamente, por ejemplo, cuánto debemos modificar la dosis de un fármaco para obtener una respuesta. En este estado de incertidumbre o de carencia de fórmulas matemáticas precisas, es preciso tomar decisiones durante el manejo anestésico.

La lógica difusa o *fuzzy logic*, surge como una herramienta que permite trabajar con esta imprecisión, tanto para el modelado, como para el control. Se trata de sistemas matemáticos que pueden ser programados en un ordenador y con los que se puede crear un sistema con el que trabajar con la incertidumbre. En lugar de permitir sólo los valores lógicos verdadero y falso, se permiten, en cierta manera, grados de “verdad”. En los sistemas cotidianos es frecuente trabajar con este tipo de información imprecisa.

La aplicación de la lógica difusa en medicina intenta traducir con una serie de fórmulas matemáticas las reglas que aplicaría un especialista basado en su experiencia clínica. Este enfoque permite actuar en los sistemas basados en el conocimiento del clínico, que es capaz de controlar el sistema sin tener una determinación explícita de un modelo matemático que relacione las variables de entrada y de salida.

Un inconveniente teórico de la lógica difusa, es que como tiene una estrecha relación con el pensamiento lingüístico, hay un grado de arbitrariedad o subjetividad que entra en el diseño del controlador. Diferentes expertos que participan en el diseño pueden diferir en el establecimiento de los límites y su significado. Una vez diseñado un controlador basado en la lógica difusa, es preciso realizar pruebas rigurosas antes de su aplicación.

1.7.4.4 CONTROL DE SISTEMAS CON RETARDO

Los retardos en el tiempo entre las entradas y las salidas de los sistemas que queremos controlar son fenómenos comunes en la aplicación de control de sistemas en el mundo de la ingeniería y la medicina. En control de procesos, el retardo se refiere al tiempo que transcurre desde que se produce un cambio en las señales de entrada hasta que su efecto se percibe en la variable de salida.

El retardo se puede producir, entre otras causas, por el tiempo necesario para el transporte de elementos a distancias considerables. Otra causa es el tiempo necesario para efectuar mediciones o el tiempo preciso para llevar a cabo la acción de control. También puede usarse para compensar reducciones del orden del modelo, cuando sistemas de orden elevado son representados por sistemas de un orden inferior más el retardo.

La presencia de un retardo provoca problemas en los sistemas de control porque puede generar oscilaciones importantes que afecten al rendimiento del sistema.

En el sistema que nos ocupa existe un desfase de tiempo entre el momento en que la bomba infusora se activa y se observa su efecto. En este desfase intervienen tres factores. Por un lado está el tiempo que transcurre desde que se activa la bomba que administra el propofol hasta que el fármaco se distribuye en el compartimento central. Por otro lado interviene el tiempo que transcurre hasta que se alcanza el sitio de efecto a nivel cerebral y se produce la acción farmacológica deseada (este tiempo está contemplado implícitamente en el modelo). En tercer lugar interviene el retardo ocasionado por el tiempo que tarda el monitor en procesar la señal del EEG para obtener el BIS.

1. INTRODUCCIÓN

Nos referiremos a la primera y tercera componente como *retardo* del sistema. Es posible diseñar estrategias para compensar este retardo. El primer método para compensar el retardo y uno de los más utilizados, fue propuesto por Smith (Smith 1957), que presentó un esquema de control para sistemas de una sola entrada y una sola salida (SISO). Este esquema de control se conoce como el Predictor de Smith.

La mayoría de trabajos en la literatura no consideran explícitamente este retardo en el modelo. Pero en pruebas reales se observa un cierto retardo de entre 1 y 2 minutos, que permite obtener una aproximación más realista de la dinámica. Bajo esta hipótesis, se ha desarrollado un controlador con predictor de Smith que se aplicó a los pacientes del grupo PI+ Smith.

1.7.5 REVISIÓN DE ESTRATEGIAS DE CONTROL EN ANESTESIA

Expondremos en los siguientes apartados una revisión de la bibliografía existente sobre antecedentes de distintas estrategias de control con diferentes agentes anestésicos.

1.7.5.1 LAZO CERRADO CON RELAJANTES MUSCULARES

Uno de los requisitos de controladores automatizados es disponer de una medida fiable del efecto perseguido del sistema. En anestesiología, para monitorizar el grado de bloqueo neuromuscular provocado por los relajantes musculares, se pueden hacer registros con electromiografía (EMG), mecanomiografía (MMG) o aceleromiografía (AMG). Por su aplicabilidad, la mayor parte de la investigación en el ámbito del control de la relajación ha utilizado la EMG, es fácil de aplicar y menos sensible a interferencias mecánicas.

El método habitual para registrar el grado de relajación de un músculo se basa en la estimulación con un tren de cuatro estímulos (TOF) en un nervio periférico y la medición respectiva de la respuesta muscular. La proporción resultante de la división de la intensidad de la cuarta respuesta entre la primera respuesta evocada, es el *TOF ratio* (TR: T_4/T_1). Para la estimulación del TOF, se utiliza una serie de cuatro estímulos a 2 Hz, cada estímulo de una duración de 200 - 300 μ s. Se emplea una corriente de estimulación supramáxima, capaz de estimular todas las fibras del nervio. Usualmente se

monitoriza el músculo aductor corto del pulgar tras estimular el nervio cubital. Si no hay bloqueo neuromuscular, las cuatro respuestas serán de igual altura, por lo que el TOF tendrá un valor de 1.

Se han realizado estudios con resultados satisfactorios, algunos hace ya algunos años con atracurio o vecuronio (Assef et al. 1993) y otros más recientes (Eleveld et al. 2005) con rocuronio y un controlador PI. También se ha combinado control de la profundidad anestésica y el bloqueo neuromuscular con mivacurio en perfusión continua usando el BIS y el electromiograma, manteniendo la relación T_1/T_{10} de un 10% de la altura (90% de bloqueo neuromuscular), publicando que el sistema fue capaz de mantener los valores diana con un alto nivel de precisión en un contexto clínico (Janda et al. 2011).

Hoy en día el interés por establecer un lazo cerrado con agentes bloqueantes neuromusculares ha decaído. Esto ha sucedido, entre otras causas, por la irrupción de las ciclodextrinas en el mercado. Se trata de moléculas que pueden revertir incluso de forma inmediata, un bloqueo neuromuscular profundo ocasionado por los relajantes aminoesteroides, como el rocuronio y el vecuronio. Además, se añade el hecho de que una sobredosis relativa de relajante muscular conlleva relativamente poco riesgo durante el transcurso de la fase de mantenimiento una anestesia de larga duración.

1.7.5.2 LAZO CERRADO CON ANALGÉSICOS

Los intentos de aplicación de lazo cerrado con analgésicos opiáceos han obtenido pobres resultados y presentan una serie de problemas. Con respecto a la analgesia, se plantean una serie de circunstancias determinadas, al no existir un acuerdo sobre el objetivo clínico para ajustar o dosificar los opiáceos intraoperatorios. Bajo los efectos de la anestesia general, incluso hablar de dolor puede ser impropio, ya que falta el componente sensorial y emocional desagradable que por definición lo caracteriza.

Los opiáceos se administran generalmente durante la anestesia para controlar la reacción del SN autonómico ante la estimulación quirúrgica. Los signos como sudoración y lagrimeo, también se consideran signos de analgesia inadecuada.

1. INTRODUCCIÓN

Los opiáceos y analgésicos en general, presentan el problema de que no se dispone de un método de monitorización adecuado del efecto de la analgesia. Las escalas clínicas y observacionales para valoración del dolor, como la VAS (Visual Analogue Scale) se emplean en sujetos conscientes, pero con la inconsciencia, el dolor se convierte en nocicepción y no existe gran experiencia con la medición directa de la nocicepción (Struys et al. 2003). La mayoría de los hipnóticos alteran el estado hemodinámico del paciente, sin embargo, es una práctica habitual de los anesthesiólogos usar los cambios somáticos y del SN autonómico para guiar la administración de opiáceos.

Se ha utilizado (Luginbuhl et al. 2006) la presión arterial media y la estimación de la concentración plasmática de alfentanilo para gobernar la administración del opiáceo con un controlador predictivo del modelo. Con otro enfoque (Morley et al. 2000), se evaluó un algoritmo basado en la actividad cortical, usando concretamente el BIS para administrar alfentanilo conjuntamente con propofol pero sin obtener una ventaja clínica sobre las técnicas manuales.

Otro grupo utilizó remifentanilo y la electromiografía facial como variable controlada, obtenida de forma indirecta del cálculo de la diferencia entre la entropía de estado (SE) y entropía de respuesta (RE) (Mathews et al. 2007) como indicador de analgesia. Sus resultados apoyan la idea de que se puede administrar el remifentanilo usando un algoritmo que mantiene la diferencia entre entropía de estado y entropía de respuesta dentro de unos límites.

Un controlador de entrada y salida simple no es factible para controlar los cambios hemodinámicos con opiáceos. Se requieren sistemas bastante más complejos, como en estudio en el que se diseñó (Gentilini et al. 2002) un controlador de modelo predictivo para controlar la presión arterial media durante la anestesia. Se usó la concentración de alfentanilo, calculada por un modelo FC, junto con la presión arterial media (PAM) para determinar la velocidad de infusión. El controlador, por medio de un algoritmo de optimización, determina la velocidad de infusión de opiáceos que intenta llegar a los niveles diana para las dos variables de salida minimizando el consumo de fármacos y manteniendo las variables de entrada y salida dentro de sus restricciones.

1.7.5.3 LAZO CERRADO CON HIPNÓTICOS

1.7.5.4 LAZO CERRADO DE HIPNÓTICOS CON ESTRATEGIAS BASADAS EN SEÑALES

Los anestésicos inhalatorios se han utilizado en menor medida que los intravenosos en el control en lazo cerrado. Se ha intentado con bombas de infusión que inyectan el anestésico inhalatorio directamente en la rama inspiratoria (Morley et al. 2000). Los episodios de anestesia superficial fueron más frecuentes en el grupo de lazo cerrado y no mostró ninguna ventaja clínica sobre las técnicas convencionales.

Debido a su rápido efecto hipnótico y relativamente también rápido despertar, el propofol ha sido objeto de varios estudios de lazo cerrado en adultos. La mayoría de estos controladores se han diseñado para mantener la anestesia sólo durante periodos estables, generalmente excluyendo la fase de inducción.

Varios parámetros computarizados que se pueden extraer del EEG procesado, como el límite espectral 95% o SEF (spectral edge frequency) y la frecuencia media (FM), se han implementado como variables controladas del lazo cerrado (Schüttler and Schwilden. 1997). Sin embargo, su utilización no ha dado resultados totalmente satisfactorios.

El más utilizado en lazo cerrado ha sido el monitor de BIS con un controlador PID y en el brazo efector una infusión de propofol en TCI. Sin embargo, en estos trabajos el controlador no gobierna directamente la bomba de infusión, sino que su función es la de determinar cuál debe ser el valor objetivo de concentración de propofol en sangre para alcanzar el valor de hipnosis deseado. Los primeros trabajos sobre la automatización del componente hipnótico de la anestesia se centraron en comprobar si un controlador completamente automático en cuanto a su rendimiento, podía ofrecer resultados equiparables a un control manual guiado por el BIS realizado por un anestesiólogo. En esta línea podrían citarse las aportaciones de autores como Sakai (Sakai et al. 2000) o Morley (Morley et al. 2000) que proponen sistemas de control PID y que mostraron que es posible proporcionar

1. INTRODUCCIÓN

estabilidad hemodinámica intraoperatoria y una recuperación rápida de los efectos hipnóticos sedantes del anestésico usando técnicas en lazo cerrado. Sin embargo, refieren que los episodios de anestesia superficial fueron más frecuentes en el grupo de lazo cerrado con propofol/alfentanilo.

Un grupo con aportaciones importantes al control anestésico es el liderado por el Dr. Absalom, (Absalom et al. 2003), (Absalom et al. 2002), (Leslie et al. 2002) que usa control PID tomando el BIS como variable realimentada y usando un sistema TCI de propofol como actuador del sistema. En estos trabajos se han estudiado zonas de BIS objetivo tanto de sedación como de anestesia y los resultados son comparables a los obtenidos en el trabajo de Kenny (Kenny and Mantzaridis 1999) que utilizó potenciales evocados auditivos. El rendimiento observado en lazo cerrado era capaz de alcanzar el mismo nivel de eficiencia que el guiado por el especialista, aunque todavía en sus trabajos, no se constataron ventajas clínicas sobre las técnicas manuales convencionales.

Siguiendo la línea de aplicación de controladores PID existen otros trabajos más recientes (Liu et al. 2006) donde demuestran la aplicabilidad clínica de estas técnicas y se mostró que el rendimiento del sistema automático con TCI superó el mostrado por el sistema manual.

Asimismo hay aportaciones (Méndez et al. 2009), (Reboso et al. 2007) donde se presentan resultados de control PI obtenidos sobre pacientes reales con mecanismos de compensación del retardo.

Los potenciales auditivos de latencia media (MLAEP), también han sido estudiados como señal de entrada del sistema de control en lazo cerrado (Kenny, Mantzaridis 1999). El algoritmo de control usado era del tipo PI y un sistema de TCI de propofol se utilizó como brazo efector. Se evidenció la viabilidad de los potenciales evocados como variable de realimentación en el control de la profundidad anestésica demostrando la capacidad del AEP para distinguir claramente entre los estados de conciencia e inconsciencia. Comunicaron que era mejor que el BIS en detectar eventuales respuesta ante estímulos nociceptivos.

1.7.5.5 LAZO CERRADO DE HIPNÓTICOS CON ESTRATEGIAS BASADAS EN MODELOS

La otra gran vertiente seguida en el control del proceso anestésico se dirige al uso de controladores basados en modelos. En este sentido ha habido diferentes propuestas con enfoques muy dispares en la estructura del controlador, de la variable controlada y de los modelos de predicción.

Uno de los primeros estudios (Mortier et al. 1998), empleó el BIS como variable controlada, con el propósito de examinar la aplicabilidad de un control basado en un modelo adaptativo e individualizado para cada paciente. El controlador usado se basa en TCI con un modelo farmacocinético-dinámico adaptativo. Los resultados obtenidos mostraron la eficiencia de la técnica aunque se observaron errores medios del BIS en régimen permanente indeseables además de oscilaciones en el BIS del orden de ± 15 .

Se ha descrito un lazo cerrado utilizando BIS e isoflurano (Locher et al. 2004) con un servomotor externo para movilizar un vaporizador estándar, contaba con un doble controlador, uno externo que era un PID estándar que proporcionaba la concentración espirada de referencia de isoflurano para otro controlador interno. El controlador interno recibía una realimentación de estado basado en el modelo. Los resultados del control automático superaron el control manual.

En otro trabajo (Struys et al. 2001), se empleó un modelo adaptativo e individualizado para cada paciente. En este caso se usaba el BIS, que finalmente realimenta a través de un sistema TCI al sistema. La estrategia empleada consistía en explorar el perfil farmacodinámico del paciente durante la infusión de la anestesia e incorporar el modelo en la obtención del valor de la concentración efecto.

Destacan los estudios de Sawaguchi (Sawaguchi et al. 2003) y (Furutani et al. 2005) que usaron la concentración de propofol en el sitio de efecto (C_e) como variable controlada y desarrollaron un sistema de control mediante un modelo predictivo de control. A diferencia de otros estudios, su sistema tenía una función de identificación online de parámetros farmacodinámicos

1. INTRODUCCIÓN

individuales y una función de control de riesgos, que previene de estados indeseables durante la operación. Además, se tenía en cuenta el tiempo muerto que se produce entre el momento que se inyecta el propofol y el momento en el que se produce la respuesta en el BIS. La estrategia para sedación fue probada sobre pacientes reales con resultados satisfactorios.

Otro estudio (Torrico et al. 2007) presentó la formulación de un controlador de control predictivo robusto con compensación del retardo. La propuesta se basa en el predictor de Smith, con un modelo de una entrada (propofol) y una salida (BIS), el cual incluía el tiempo muerto presente en la medida del BIS. Los resultados fueron obtenidos en simulación y muestran una evolución estable de la salida aunque con sobreoscilaciones que sugieren la necesidad de mejoras en el diseño.

Se ha propuesto una aplicación diferente de control predictivo al campo de la anestesia (Ionescu et al. 2008), donde se aplica un algoritmo EPSAC (*Extended Prediction Self Adaptive Control*). Los resultados son en simulación y muestran un rendimiento satisfactorio en comparación con las propuestas existentes. Otro grupo, (Niño et al. 2009) aplicó también un control predictivo EPSAC para este problema. Su estrategia de control consiste en controlar la concentración en el sitio efecto durante la primera fase de inducción de la anestesia y el control del BIS una vez que la relación BIS/Ce ha sido identificada. Los resultados obtenidos en simulación probaron la robustez de la estrategia frente a la variabilidad entre pacientes, que es uno de los principales desafíos en la práctica clínica.

También se propuso (Syafii et al. 2009) en un estudio con simulaciones, un control predictivo no lineal (NMPC) para la dosificación de propofol durante la inducción de anestesia. Por otra parte, se ha estudiado (Caruso et al. 2009) la aplicación de un modelo predictivo de control en la sedación con propofol, basado en la presión parcial transcutánea de dióxido de carbono (PtcCO₂) y la concentración del fármaco en el sitio efecto (Ce). El controlador que se presenta personaliza el suministro de medicamentos y logra el objetivo de los datos de referencia de PtcCO₂ y Ce, a pesar de la significativa variabilidad farmacodinámica.

Una estrategia de control basada en modelos se presenta en (Screenivas et al. 2008), en el cual se propone el control de la hipnosis con un controlador RTDA (*Robustness, Set-point tracking, Disturbance Rejection, Aggressiveness*). Este controlador robusto se desarrolla para procesos SISO (*single input, single output*), y combina la simplicidad de un controlador PID con las ventajas de un control predictivo basado en modelos (MPC). Una de las principales ventajas con las que cuenta el RTDA es que contiene unos parámetros de ajustes directos e independientes.

Algunos investigadores (Screenivas et al. 2009) han contrastado en sus estudios la aplicación de diversas estrategias de control. Se evaluaron las respuestas obtenidas por las cuatro estrategias de control siguientes: Modelado de la compensación del error (MEC), Modelo de Control Interno (IMC), PID y MPC. En comparación con el controlador PID, las otras estrategias de control se consideran robustas para la variabilidad intra e inter-paciente, y mejores para el manejo de perturbaciones y en la medida del ruido. Entre las cuatro estrategias de control, el controlador MPC ofrece mejores prestaciones que el resto.

Otro grupo de controladores son los basados en lógica difusa. Mencionar un trabajo (Gil 2004) en el que se presenta el desarrollo de un sistema informático de determinación de la profundidad anestésica partiendo de potenciales evocados de latencia media y control de la profundidad anestésica usando lógica difusa.

Hipótesis y objetivos

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis de trabajo

Las hipótesis básicas de este trabajo son:

- Las propiedades farmacológicas del propofol y del remifentanilo hacen que su combinación pueda considerarse idónea para la anestesia intravenosa total.
- Los cambios en los valores del BIS son directamente proporcionales a la intensidad del efecto del propofol en el SNC con una fiabilidad razonable. A mayor dosis de propofol, mayor descenso del valor del BIS y viceversa.
- Es posible obtener un modelo matemático a partir de datos obtenidos de pacientes anestesiados en quirófano, capaz de reflejar los cambios del valor del BIS por la acción del propofol.
- Se puede diseñar un sistema de lazo cerrado, con un controlador que tenga en cuenta los niveles de una variable y sea capaz de ajustar una intervención para controlar dicho sistema.
- Es posible desarrollar un sistema realimentado que integre un controlador proporcional integral (PI), que gobierne la velocidad de infusión de propofol en función de su efecto sobre el BIS. El controlador funcionará básicamente analizando el error o la diferencia del error, entre el BIS diana y el BIS monitorizado y tratará de eliminarlo o reducirlo.
- La aplicación durante una intervención quirúrgica, de un sistema de infusión de propofol en lazo cerrado para el control del estado hipnótico basado en el BIS, es factible, sin que esto suponga un riesgo adicional en cuanto a la seguridad para los pacientes.
- El controlador PI propuesto va a ser capaz de proporcionar un ajuste de la relación dosis/efecto dentro de un rango de acción deseable, de forma más exacta que una administración manual estándar.
- Las oscilaciones sobre el valor diana que puede tender a producir un controlador PI clásico cuando actúa sobre un sistema con retardo (como es el caso del proceso hipnótico en anestesia), pueden ser atenuadas con un método de control del retardo como el predictor de Smith.

- Es posible que el control automático en lazo cerrado de hipnosis para la infusión de propofol sea una herramienta útil para el anestesiólogo y suponga ciertos beneficios sobre la infusión manual en lazo abierto.

2.2 Objetivos

Nuestro objetivo principal es el diseño, modelado e implementación de un sistema en lazo cerrado para la administración del propofol guiada por el BIS. Esperamos que la automatización de la dosificación de propofol, que incluye la realimentación de su efecto farmacológico, comparada con el ajuste manual propio de una anestesia intravenosa estándar, mejore la estabilidad y exactitud de la variable controlada, en este caso los valores del BIS. Esto supone un paso más hacia una administración individualizada de los anestésicos intravenosos. Se expondrán los objetivos de esta tesis:

1. Obtener un modelo del sistema paciente-propofol-BIS, que permita trabajar en simulación y realizar posteriormente los ajustes precisos para desarrollar un controlador en lazo cerrado.
2. Ajustar un controlador PI, para mantener el nivel de hipnosis en el nivel deseado, en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general intravenosa con propofol.
3. Estudiar el rendimiento del controlador PI propuesto en lazo cerrado en una población de 30 pacientes.
4. Comparar el funcionamiento del controlador PI en lazo cerrado, con respecto a la práctica de una anestesia intravenosa total estándar en lazo abierto, controlada manualmente por un anestesiólogo.
5. Comprobar si, la incorporación al sistema en lazo cerrado con el controlador PI propuesto y desarrollado por nosotros, de un predictor de Smith, es capaz de mejorar el rendimiento obtenido por un controlador PI, al reducir las oscilaciones que se puedan producir.

Material y métodos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Aspectos Generales

3.1.1 NORMATIVA

Este estudio ha sido realizado cumpliendo la legislación Española para la realización de ensayos clínicos y la Regulación Europea, incluyendo las recomendaciones de la guía de Buenas Prácticas Clínicas. El protocolo del estudio clínico, ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias (HUC), en Tenerife.

Los pacientes fueron informados verbalmente por uno de los investigadores, se les entregó una hoja informativa del estudio clínico y se recabó el consentimiento informado por escrito para poder ser incluidos en el estudio. Este consentimiento pudo ser revocado por los pacientes en cualquier momento, sin necesidad de dar explicaciones y no implicaba perjuicio alguno o cambio en la calidad de asistencia médica dispensada. Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes, siendo identificados por un número una vez exportados los datos a las diversas herramientas de software.

El BIS es una marca registrada de uno de los aparatos de monitorización del nivel de hipnosis y la bomba infusora de jeringas Graseby 3500® es un dispositivo para la administración de fármacos intravenosos de uso diario en los hospitales nacionales. Tanto los monitores de BIS A 2000 Vista (Aspect Medical Systems Inc. Newton, MA, USA) como los perfusores Graseby 3500 (Graseby 3500 Medical Ltd UK) utilizados en este estudio poseen marca CE, estando aprobada su comercialización y autorizada su utilización con pacientes en España.

3.1.2 LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO

El reclutamiento de los pacientes, la información que se les proporcionó, la entrega del consentimiento informado e inclusión en el estudio se realizó en el HUC. Para la monitorización de los sujetos incluidos en el estudio, la realización de las técnicas anestésicas y registro de los datos, se utilizaron los quirófanos bloque quirúrgico central del HUC, en Tenerife. Asimismo fueron utilizadas otras dependencias accesorias del Servicio de Anestesiología y

Reanimación. El HUC es un hospital perteneciente al Servicio Canario de Salud que cubre las actividades sanitarias asistenciales del propio hospital así como del Área Externa de Salud Mental y los Centros de Atención Especializada del área norte de la isla de Tenerife y centro de referencia de la población de la isla de La Palma.

La otra ubicación necesaria para este estudio fue el Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas de la Escuela Superior de Ingeniería y Tecnología de la Universidad de La Laguna. En sus laboratorios se ubicó del material que componía el sistema en lazo cerrado (monitor de BIS, perfusor Graseby 3500, ordenadores, cables de conexión, etc.) y allí se reprodujo un montaje del aparataje idéntico al que se iba a realizar en el quirófano. De esta forma se pudieron realizar los necesarios procesos de desarrollo del software original. Fue también el lugar para realizar procedimientos de simulación de resultados con herramientas de software, sede de reuniones, ajustes del programa y análisis de datos.

3.2 Configuración del Hardware

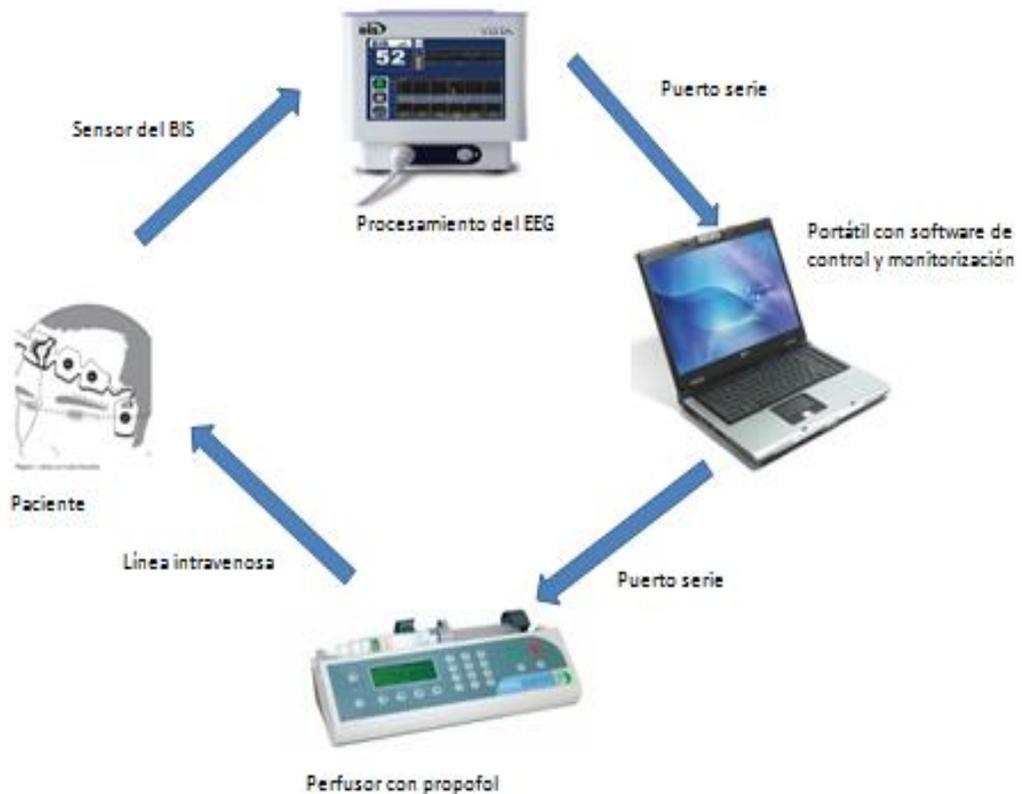
En sistema para la administración automática en lazo cerrado de propofol guiado por el BIS, que se utiliza en este estudio, además de incluir al paciente, está formado por varios componentes que se detallan a continuación y se representan en la figura 22.

El monitor de BIS A2000 Vista™, comercializado por Aspect Medical Systems (Newton, MA), suministrado con posterioridad por la compañía Covidien Spain SL, es el elemento elegido para la medición de la variable a controlar del sistema. Después de filtrar y computarizar los datos brutos obtenidos del EEG frontal unilateral, proporciona el índice BIS, un dígito sin dimensiones, con valores comprendidos entre 0 y 100.

El monitor de BIS se conectó a través de un puerto serie RS232 con un ordenador portátil, siendo la entrada a través de una conexión por cable con un conector USB. En nuestro estudio se seleccionó el protocolo ASCII para adquirir datos procesados del monitor de BIS. En el protocolo ASCII pueden ser transmitidos en formato ASCII los siguientes registros: de cabecera (que

describe cada campo del registro de datos), de datos de las variables procesadas del EEG, de impedancia de los sensores, de errores, de versión (del software del BIS A2000) y de eventos (indicando el instante en que se producen). Asimismo, este protocolo, por medio de una serie de comandos, permite modificar los tipos de datos que se van a transmitir.

FIGURA 22. CONFIGURACIÓN DEL HARDWARE UTILIZADA EN EL LAZO CERRADO.



El montaje del sistema en lazo cerrado, incluyó un ordenador portátil que se conectó al resto de elementos del hardware. Este elemento es la pieza central de control de todo el sistema, sirve para la captura de datos por parte del

3. MATERIAL Y MÉTODOS

software y va a gobernar la acción efectora a través del perfusor Graseby 3500, que permite controlar la administración de propofol durante el mantenimiento anestésico.

En el ordenador se instaló un programa informático responsable de recibir, registrar y almacenar las señales del BIS y EMG provenientes del monitor de BIS. El software implementado ha sido desarrollado de forma original por miembros de nuestro equipo. Este programa informático, es capaz de calcular la velocidad de infusión de propofol en función de la diferencia entre el BIS medido y el BIS diana. Los cálculos se van actualizando de forma periódica, teniendo un tiempo de muestreo de 5 s. Cada nuevo valor que calcula genera una modificación de la velocidad de administración del propofol al paciente anestesiado que se transmite al perfusor. El rango de valores del BIS recomendado para una anestesia general está entre 40 y 60. En nuestro estudio, se eligió el valor de 50 como diana durante todo el procedimiento anestésico. El programa permite modificaciones del valor diana del BIS a voluntad del investigador si lo considerara necesario.

El sistema de actuación del lazo cerrado fue por medio de un perfusor Graseby 3500 (Graseby 3500 Medical Limited, Watford, UK). Se trata de un aparato de infusión volumétrico para jeringas. Este perfusor es capaz de detectar el diámetro y por tanto el volumen de la jeringa. Las jeringas que se utilizaron en nuestro estudio fueron de 50 mL (Becton Dickinson and Company Limited, Irlanda) cargadas con propofol al 1%. Estas jeringas van provistas de un conector macho tipo Luer-Lock, se conectaron con alargaderas por medio de una llave de tres pasos, que tenía montada en disposición previa una válvula antirreflujo unidireccional, a la línea intravenosa del paciente.

El perfusor Graseby es un aparato de infusión con velocidad programable que permite ser gobernado desde otro dispositivo externo a través de un puerto serie RS232 con un cable conectado a un puerto USB de un ordenador. Incorpora una pantalla con totalizador del volumen infundido y la velocidad actual. La velocidad máxima de infusión es de 1.200 mL h^{-1} . Viene provisto de una serie de alarmas acústicas y luminosas que incluye oclusión de la línea por presión alta, batería baja y fin del volumen de infusión.

3.3 Configuración del Software

3.3.1 DESCRIPCIÓN DE LA APLICACIÓN INFORMÁTICA

La aplicación informática, denominada con las siglas ANCYC, se desarrolló inicialmente en Visual Basic 6.0, con una estructura modular capaz de funcionar en cualquier sistema operativo Windows. Posteriormente, por razones de mejora en la operatividad y tratamiento de datos, se trasladó el mismo programa al entorno MATLAB. Se compone, en esencia, de los siguientes módulos:

- Un gestor de comunicaciones, con la función de configurar, establecer y gestionar las comunicaciones con los diferentes componentes periféricos necesarios para el estudio como el monitor de BIS y el perfusor Graseby 3500.
- Un gestor de base de datos, que es el encargado de almacenar la información proveniente del monitor de BIS y los comandos enviados al perfusor. La información se guarda de forma estructurada en una base de datos o en ficheros de texto que permiten la representación y visualización, así como la posterior exportación de los mismos.
- Un módulo de simulación, que permitirá realizar simulaciones en el laboratorio del comportamiento del BIS según los modelos farmacocinéticos más aceptados y observar el comportamiento de los controladores implementados en el programa.
- Un módulo de control, que permite la configuración y selección de los parámetros específicos de cada controlador en modo de simulación o en modo real para aplicar en el estudio.
- Un módulo de gestión de eventos, que permite al investigador incorporar manualmente datos relevantes durante el transcurso del procedimiento anestésico. Existen una serie de eventos ya preestablecidos que pueden ser incorporados rápidamente como: incisión, intubación, movimiento, bisturí eléctrico, extubación. Además existe otra opción para incorporar eventos genéricos, donde se puede recoger cualquier otra información relevante.
- Un módulo de seguridad, que permite establecer una serie de condiciones y restricciones de los valores de las variables controladas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

De esta forma, se previenen situaciones de riesgo potencial. Este módulo se desarrolla con mayor amplitud en un apartado específico.

- Un módulo de visualización que representa la tendencia en el tiempo de las variables utilizadas en el estudio, permitiendo la comparación sincronizada de varias simultáneamente.

A continuación detallaremos las principales características del software desarrollado para la realización de este estudio.

Para comenzar un registro, deberemos abrir la aplicación ANCYC en el portátil y admitir un nuevo caso. Se despliega un menú inicial donde hay que introducir necesariamente para poder comenzar con el programa, los datos del paciente correspondientes al peso, la talla, la edad, el género, n.º ordinal del caso, el tipo de intervención quirúrgica y un campo adicional para otros datos que se consideren relevantes. Estos datos y los registros de las variables generados durante el trascurso de la anestesia, se guardarán automáticamente en un fichero integrado en una base de datos para su análisis posterior.

Un aspecto crucial en cualquier sistema realimentado es detectar que la conexión entre todos los componentes del sistema esté funcionando correctamente en todo momento. El programa realiza automáticamente un test de los puertos USB del ordenador, siendo capaz de reconocer la correcta conexión entre los diferentes dispositivos. Se chequea siempre en primer lugar, al considerarlo el factor limitante para el funcionamiento del lazo cerrado, la recepción correcta de datos exportados por el monitor de BIS. Apareciendo en caso de ser correcta, una indicación luminosa en color verde en la pantalla. El reconocimiento de conexión correcta del puerto USB, también se realiza a continuación con el perfusor Graseby 3500 cargado con una jeringa de propofol, presentando igualmente una indicación luminosa verde si es correcta.

El valor de la variable BIS aparece de forma destacada en el campo inferior izquierdo de la interfaz del usuario, reproduciendo en tiempo real el mismo valor del monitor de BIS A2000 Vista. También se visualiza el valor diana

elegido por el investigador. Se puede ver asimismo, el valor del EMG y la calidad de la señal del BIS.

En un campo de la pantalla del programa, se presentan los datos de la velocidad de infusión de propofol (en $\text{mL kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) que se han transmitido a la bomba Graseby 3500. La interfaz presenta también, avisos y alarmas que alertan de la necesidad de prestar atención al perfusor. Entre ellas está el fin de infusión, que aparece cuando se va a acabar el volumen precargado en la jeringa. Se detectan y avisan eventualidades que hacen que el perfusor no pueda infundir, como errores de colocación de jeringa, alarma de presión alta por oclusión de la vía iv o cierre inadvertido de llave de tres pasos, desconexión de la red eléctrica y agotamiento de la batería.

El menú de la aplicación permite al usuario que pueda elegir entre 2 opciones para su puesta en marcha. Permite iniciar un control anestésico en modo manual o en modo automático. En modo manual funcionaría de igual manera que un perfusor Graseby 3500 aislado, pudiendo programar la velocidad de infusión en mL h^{-1} o en TCI, pero siendo gobernado desde el ordenador por el usuario. Con la ventaja de que queda registrado en un fichero todo el caso, lo que nos va a permitir posteriormente, analizar las velocidades sincronizadas de infusión de propofol con el valor del BIS para la obtención de los modelos.

Si se escoge el modo automático, antes de comenzar, un menú desplegable permite, si el usuario lo considerara necesario, el ajuste de los valores de los componentes del controlador PID, lo que fue muy útil durante el estudio piloto para el ajuste de dichos parámetros. Asimismo, se determina una velocidad de infusión que actuará por defecto en lazo abierto si la señal del BIS fuera de mala calidad. Hecho que puede suceder por la acción del bisturí eléctrico o cuando se produce un fallo de comunicación y el módulo de seguridad toma el gobierno de la infusión.

Es posible limitar los valores de velocidad máxima de infusión de propofol para que las dosis altas tengan la mínima repercusión hemodinámica. En nuestro caso se consideró por seguridad que el límite de velocidad máxima de infusión fuera $20 \text{ mL kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ y así se estableció. El módulo de seguridad, que se

3. MATERIAL Y MÉTODOS

detallará de forma más amplia en la sección 3.3.2, perfecciona bastante el funcionamiento en modo automático.

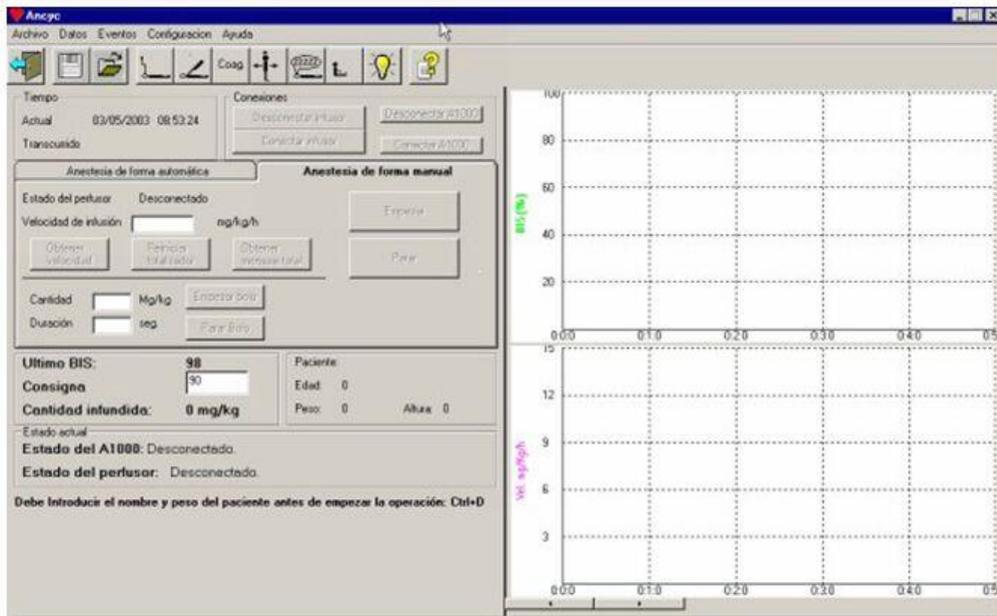
El bolo inicial o de inducción de propofol, se puede administrar con una dosis seleccionada a la máxima velocidad (1200 mL h^{-1}) permitida por el perfusor. También podemos comenzar el control automático después de un bolo administrado por el investigador de forma manual e iniciar a continuación el automatismo cuando el paciente presente un nivel de BIS cerca del rango objetivo.

Es necesario elegir un valor del BIS diana u objetivo para poder comenzar la infusión automática. Este valor es modificable por el usuario y su variación frente al tiempo queda representada en la parte superior derecha de la pantalla. La escala de tiempo de estos gráficos es fácilmente ajustable para visualizar los detalles con mayor precisión. En el mismo campo, como segunda variable, se visualiza simultáneamente la señal del EMG que aporta el monitor del BIS. De esta manera, observar los valores del EMG, que también recoge ruido eléctrico genérico y otras interferencias, permite evidenciar posibles artefactos que estén alterando el valor del BIS. En el campo inferior derecho, debajo de la gráfica de la evolución del BIS, se visualiza simultáneamente y con el tiempo sincronizado con la evolución del BIS, la velocidad de infusión de propofol (en mL h^{-1}) que el algoritmo de control envía al perfusor. Esto permite apreciar rápidamente en la evolución del BIS, la respuesta de la actuación del sistema automático.

La aplicación informática permite por medio de un menú desplegable con entrada manual, incluir en la gráfica una serie de eventos en el tiempo, que puedan ser relevantes durante el registro: despierto, hipnosis, intubación, incisión, cambio de jeringa, movimiento, fin de intervención, extubación. Tiene también la opción de evento genérico, que abre un campo para anotaciones pertinentes no prefijadas. Todos los datos son almacenados en un archivo de sucesos de cada caso para su posterior revisión y análisis.

En la figura 23 se puede apreciar una visión global de la interfaz para el usuario de la aplicación informática ANCYC con sus correspondientes campos.

FIGURA 23. INTERFAZ DE LA APLICACIÓN ANCYC.



3.3.2 MÓDULO DE SEGURIDAD

La aplicación informática desarrollada lleva incorporada, junto con el controlador principal, un módulo de seguridad desarrollado específicamente para su utilización con pacientes.

Este módulo lleva asociado un sistema de alarmas visuales, que aparecen en pantalla y otras sonoras, las cuales advierten de eventuales fallos en el sistema de control. Se ha aplicado una gradación del riesgo potencial de las mismas, de forma que las alarmas con señal visual intermitente y sonora se corresponden a las que podrían ser potencialmente más peligrosas.

El sistema de alarmas avisa de potenciales errores de comunicación entre los componentes del hardware, detectando fallos de transmisión o de conexión entre los diferentes dispositivos, artefactos eléctricos, mala calidad de la señal de BIS, etc. Para afrontar las interferencias que ocasionan artefactos eléctricos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

en la señal del BIS, el programa está comprobando continuamente, el índice de calidad de la señal del BIS, el EMG y la tasa de supresión. De acuerdo con los valores de estas señales, el controlador puede activar alarmas para alertar al anestesiólogo. El monitor de BIS envía datos de su señal cada 5 s.

Si la señal de BIS se pierde o tiene índice de calidad muy bajo durante varias muestras consecutivas, como puede suceder con el uso continuado del bisturí eléctrico por parte del cirujano, el controlador mantiene la última tasa de infusión válida hasta que esté disponible una nueva señal de BIS correcta. En caso de que se pierda la señal de BIS durante más de un minuto, el sistema cambia por sí solo, de control automático en lazo cerrado a lazo abierto. Simultáneamente alerta al anestesiólogo con un aviso en la pantalla y de forma automática se instaure una infusión continua de propofol. La velocidad a la que se va infundir el propofol es regulable y se estableció en $6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ siguiendo recomendaciones de dosificación recomendada recogidas en la ficha técnica. De esta manera, se evita el riesgo de que pudiera producirse un despertar intraoperatorio por un mal funcionamiento inadvertido del sistema. Una vez que la señal del BIS recupera una calidad aceptable, el programa es capaz de reanudar el automatismo por sí mismo y cerrar el bucle de nuevo.

En caso de que se produzca un error de sobredosificación o un comportamiento inadecuado del sistema, se dispone en la pantalla táctil del ordenador de un botón para interrumpir inmediatamente el sistema automático. Esta opción es fácilmente utilizable y permite reconvertir fácilmente una infusión con control automático de propofol a un modo manual de una forma simple, o bien, detener el sistema si se considera oportuno.

Se dispone de la opción de enviar bolos extra de propofol, de magnitud programable, al paciente cuando el anestesiólogo lo considere adecuado, sin necesidad de suspender el control en lazo cerrado.

Otro mecanismo de seguridad incorporado consiste en que, una vez funcionado el controlador con el PI, la infusión de propofol se detiene cuando el BIS esté por debajo de un determinado valor. Se ha elegido el valor de 30 para evitar el efecto de sobredosis innecesaria y dotar de mayor estabilidad

en el tiempo a la señal. Una vez que el BIS recupere dicho umbral, la aplicación recupera la función de infusión automática.

El programa de forma autónoma es capaz de aplicar una dosis de bolo de 0,15 mg kg⁻¹ (ajustable por el usuario) cuando la señal BIS supere un límite prefijado por el investigador. El límite del BIS se ha establecido en 65, para evitar potenciales episodios de recuperación de la conciencia, tanto el tamaño del bolo como el límite del BIS, pueden ajustarse electivamente por el usuario. Con este mecanismo, se evita también que el aumento progresivo de la velocidad de infusión ejecutado por el automatismo, junto con la histéresis inherente al sistema, ocasionados por el tiempo de latencia que tiene el propofol, su acción sobre el EEG y el retardo necesario para procesar la señal del EEG y generar un nuevo valor del BIS, produzca posteriormente largos periodos de tiempo con valores del BIS muy por debajo de su rango óptimo.

3.4 Proceso Anestésico y su Modelado

3.4.1 ROL DEL ANESTESIOLOGO

Los anesthesiólogos realizan actos médicos en intervenciones quirúrgicas o diagnósticas de diferente tipo, con el fin de proporcionar inconsciencia y amnesia. Su objetivo es proteger a los pacientes de la sensación dolorosa y de las molestias que supone someterlos a dichas intervenciones. Es interesante tener un conocimiento detallado de cómo el anesthesiólogo lleva a cabo la tarea del manejo de la monitorización.

El equipo anestésico es cada vez más complejo y cuenta con un mayor nivel de monitorización. La estación suministradora de anestesia dispone de sistemas de alarmas de aporte de oxígeno, gases anestésicos, presiones del circuito y de monitores para controlar la evolución de las variables fisiológicas como el ECG, la presión arterial, el nivel de CO₂ espirado y la saturación de oxígeno.

La monitorización del estado del paciente sirve para dos propósitos fundamentales. Uno de ellos es mantener la seguridad, el médico puede inferir la acción farmacodinámica de los anestésicos que administra sirviéndose de la monitorización para cerrar el bucle de realimentación en el

control manual. El otro objetivo importante es detectar incidentes inesperados que suponen perturbaciones del proceso, ya que sobre el sistema conformado por el paciente-estación de anestesia, se pueden presentar diversos eventos imprevistos que produzcan un cambio en la estabilidad fisiológica del paciente. La ayuda más básica que tiene el anestesiólogo para afrontar estas situaciones son una serie de alarmas de límites altos y bajos de las variables. El anestesiólogo tiene que trabajar con una gran cantidad de datos que se le presentan, sin ningún tipo de apoyo para su gestión.

En la práctica habitual, el anestesiólogo formula previamente un plan inicial de manejo, basado en el estado del paciente y el procedimiento quirúrgico previsto para todo el periodo peroperatorio. Puede escoger utilizar diferentes fármacos y técnicas según su criterio. La elección final de los anestésicos y de las técnicas depende de su juicio. El plan diseñado tiene carácter provisional y puede ser revisado durante el transcurso de la intervención. Este plan inicial se puede modificar de la forma adecuada, dependiendo del comportamiento del paciente frente al procedimiento quirúrgico y las técnicas anestésicas empleadas.

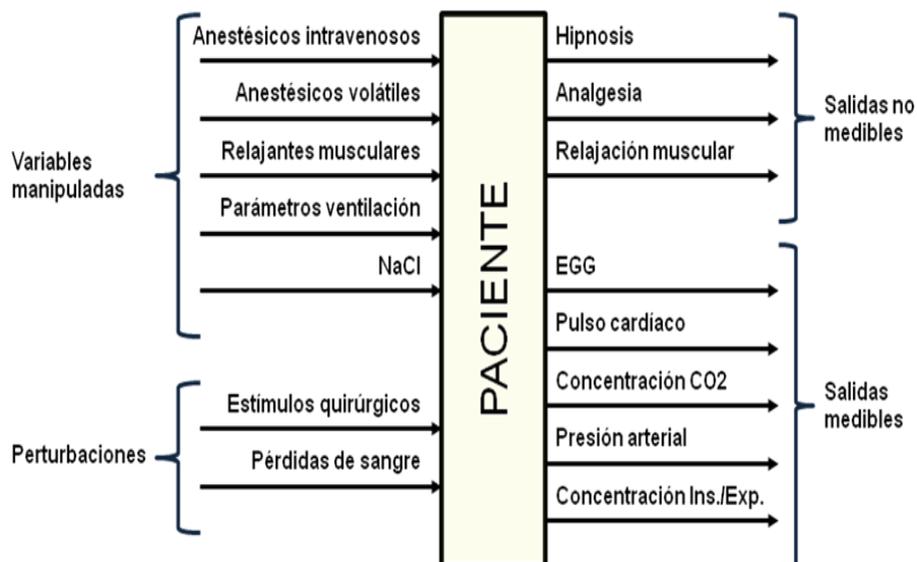
3.4.2 MODELADO DEL PROCESO ANESTÉSICO

El proceso anestésico se puede modelar en términos de información, procesamiento y flujo de datos. Si este modelo puede ser testado y validado, puede ser utilizado para identificar qué tareas pueden ser realizadas por el anestesiólogo y cuáles por un ordenador. Se han formulado una serie de requerimientos que deben cumplir los modelos (de Graaf 1995):

- El modelo debe ser válido para el mayor rango posible de alteración de las variables.
- Debe contemplar el proceso normal y también detectar desviaciones del proceso normal.
- Debe ser congruente con los procesos cognitivos humanos.
- Los datos y la información deberían ser modelados de forma que todas las transformaciones sean descritas de forma explícita.
- Debe definir la secuencia en que la información y los datos se llevan a cabo.

En la figura 24 podemos ver una descripción global del sistema con una representación de las entradas-salidas del proceso. Como se puede observar, existen unas variables manipulables que son los agentes anestésicos hipnóticos intravenosos o inhalatorios, los analgésicos, los bloqueantes musculares y la sueroterapia que recibe el paciente. En cualquier momento, pueden actuar otra serie de sucesos externos, que son considerados en el campo de la ingeniería como perturbaciones sobre el sistema (incisión quirúrgica, tracción de estructuras anatómicas, pérdidas de sangre y líquidos, cambios en la posición del paciente, etc.) y que en principio no se pueden gobernar.

FIGURA 24. ENTRADA Y SALIDAS AL SISTEMA DEL PACIENTE.



Las variables de salida pueden ser clasificadas en medibles y no medibles. En el control de lazo cerrado en anestesia, las variables más útiles son precisamente las no medibles, como la hipnosis y la analgesia. Para solventar el problema de que estas variables sean no medibles, se trata de encontrar

otras variables cuyo comportamiento nos permita estimar el valor de las variables deseadas. Esta tesis se centra en el control del estado hipnótico durante la anestesia en pacientes. La hipnosis en el ámbito que tratamos, indica básicamente pérdida de conciencia y ausencia de recuerdos de los hechos ocurridos durante la intervención.

Actualmente, las técnicas admitidas como más eficientes para obtener una medida del grado de hipnosis, se basan en el procesado de las señales provenientes del EEG. Por tanto, como alternativa, se puede hacer una estimación del grado de hipnosis con variables subrogadas del EEG.

El monitor de EEG procesado elegido para este estudio es el monitor de BIS. El BIS es un parámetro empírico, derivado del análisis del EEG que se relaciona de forma lineal y directa con el nivel de conciencia. Se puede considerar el BIS como un índice dinámico que se correlaciona de forma óptima con el estado hipnótico: conciencia-inconsciencia, grados de sedación, capacidad de procesar y recordar información.

3.4.3 MODELO COMPARTIMENTAL

Los modelos más extendidos para representar la evolución dinámica del BIS en función de la acción de los agentes anestésicos son los modelos fisiológicos. Estos modelos constan de una parte farmacocinética, que describe la distribución del fármaco en los distintos órganos internos y una parte farmacodinámica, que describe el efecto del anestésico sobre las variables fisiológicas de interés. La farmacocinética estudia la relación cuantitativa entre la dosis administrada, la C_p obtenida y la C_e del fármaco.

Como solución se proponen alternativas de modelos compartimentales. El modelo FC más ampliamente aceptado para el propofol es el tricompartmental, como se recoge en la sección 1.2.2 de la Introducción. Un inconveniente de estos modelos tricompartmentales es que sus parámetros tienen una incertidumbre muy grande y normalmente se obtienen con datos obtenidos de distintas fuentes que pueden haber operado en diferentes condiciones (Schnider and Minto. 2008).

Los modelos FC de propofol más utilizados son el modelo de Marsh (Marsh et al. 1991) y el modelo de Schnider (Schnider et al. 1998), ambos tricompartmentales. En este trabajo se ha considerado el modelo de Schnider, que incorpora más covariables que el de Marsh y permite calcular con una serie de ecuaciones el tamaño de los diferentes compartimentos. Definiendo $C_i(t)$ como la concentración de propofol en el compartimento i , el modelo final de compartimentos queda expresado a través de las siguientes ecuaciones:

$$V_1 \frac{\partial C_1(t)}{\partial t} = V_2 C_2(t) k_{21} + V_3 C_3(t) k_{31} - V_1 C_1(t) (k_{10} + k_{12} + k_{13}) + u(t) \quad (10)$$

$$V_2 \frac{\partial C_2(t)}{\partial t} = V_1 C_1(t) k_{12} - V_2 C_2(t) k_{21} \quad (11)$$

$$V_3 \frac{\partial C_3(t)}{\partial t} = V_1 C_1(t) k_{13} - V_3 C_3(t) k_{31} \quad (12)$$

$$\frac{\partial C_e(t)}{\partial t} = C_1(t) k_{e0} - C_e(t) k_{e0} \quad (13)$$

donde $u(t)$ representa la velocidad de infusión de fármaco en el compartimento central.

La farmacodinámica del propofol, es decir, la relación entre la concentración en el sitio de efecto y el BIS viene dada por una relación como la siguiente:

$$\Delta BIS(t) = \Delta BIS_{max} \frac{C_t^\gamma (t)}{C_t^\gamma + Ce_{50}^\gamma} \quad (14)$$

$$\Delta BIS = BIS(t) - BIS_0 \quad (15)$$

$$BIS = BIS_{max} - BIS_0 \quad (16)$$

donde BIS_0 corresponde al estado despierto, BIS_{max} el valor de BIS alcanzado en el nivel de máxima depresión hipnótica, Ce_{50} la concentración en el sitio efecto para la que el efecto clínico es la mitad del valor máximo, y γ determina la pendiente de la curva y representa la sensibilidad del paciente a las pequeñas variaciones de concentración en el lugar de efecto.

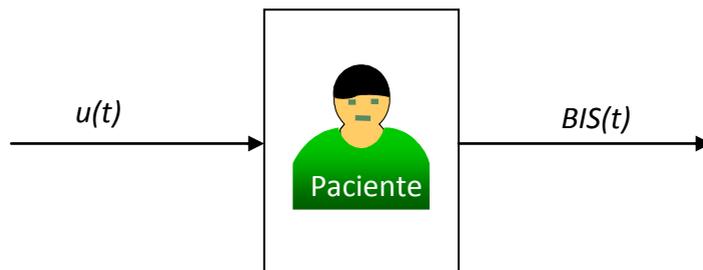
Este último parámetro puede ser visto como un índice que mide el grado de no linealidad del modelo. Normalmente, se asumen los valores $BIS_0 = 100$ y $BIS_{max} = 0$. El interés en disponer de un modelo fidedigno del paciente en este tipo de sistemas de control es especialmente interesante en la fase de diseño del controlador, evitando así la necesidad de realizar muchos casos con pacientes reales antes de lograr un adecuado ajuste del controlador.

Se van a utilizar los modelos FC/FD publicados para realizar ajustes de resultados en simulación, afinar los ajustes del PI y compensar el retardo. También se emplearán para los estudios realizados con las variables farmacodinámicas.

3.4.4 MODELOS PARAMÉTRICOS

En este trabajo se ha ensayado un método alternativo a los modelos compartimentales para el modelado de la de la FC/FD del propofol. En la figura 25 se ilustra esquemáticamente la representación básica de entrada/salida que se tomará en este trabajo. La entrada $u(t)$ representa la dosis de fármaco infundida y la salida $BIS(t)$ representa la variable de interés (en nuestro caso será el la señal de BIS). El objetivo del modelo es proporcionar una herramienta que permita obtener el valor de esta variable de salida en función de la entrada.

FIGURA 25: DIAGRAMA DE ENTRADA/SALIDA PARA EL MODELADO DEL PACIENTE.



La metodología que se considerará se basa en el uso de modelos paramétricos. Estos modelos quedan definidos mediante un conjunto finito de parámetros. En particular, se trabajará con modelos lineales. Las técnicas empleadas generalmente describen el comportamiento de la variable de interés discretizándola en el eje temporal. Es decir, se considera un tiempo de muestreo de T segundos y se pretende encontrar la evolución de la variable de salida en los instantes de muestreo: $BIS(T)$, $BIS(2T)$, ... Se considera, entonces, como objetivo encontrar una expresión para la salida en el instante k , $BIS(kT)$ (por simplicidad se suele adoptar la notación $BIS(k)$).

En función de las características del proceso, existen diferentes modelos propuestos en la bibliografía. En ellos la salida se expresa normalmente como función de valores anteriores de propia salida y/o de la entrada aplicada y/o

3. MATERIAL Y MÉTODOS

de una secuencia de valores de ruido blanco. Algunos de los más comunes son (Ljung and Glad. 1994):

1. Modelo AR (*AutoRegressive*): la salida en el instante kT viene expresada en términos únicamente de los valores registrados en instantes anteriores (más un valor de ruido $e(k)$ que modelaría el error existente debido a perturbaciones y las partes no modeladas del proceso). Su expresión es

$$y(k) = -a_1y(k-1) - a_2y(k-2) - \dots - a_nay(k-na) + e(k) \quad (17)$$

donde a_i son coeficientes constantes, na define el número de etapas hacia atrás que se considerarán (orden del sistema) y $e(k)$ es un valor de ruido blanco.

2. Modelo ARX (*AutoRegressive with eXogenous input*): se considera que la variable de salida de interés se puede expresar en términos de valores anteriores de la propia salida y también de los valores anteriores de la entrada. $y(k)$ vendría definido por

$$y(k) = -a_1y(k-1) - a_2y(k-2) - \dots - a_nay(k-na) + b_1u(k-1) + b_2u(k-2) \dots + b_nbu(k-nb) + e(k) \quad (18)$$

donde a_i y b_i son coeficientes constantes. na y nb definen el número de etapas hacia atrás de la variable de salida y entrada, respectivamente, de las que depende el valor actual de la salida. Y $e(k)$ es un valor de ruido blanco (señal aleatoria con media cero y varianza unidad).

3. Modelo ARMAX (*AutoRegressive Moving Average with eXogenous input*): en este caso la salida se obtiene a partir de una expresión que depende de

valores previos de la salida y de la entrada externa y de una serie de términos asociados a los errores de las etapas previas. La expresión sería:

$$y(k) = -a_1y(k-1) - a_2y(k-2) - \dots - a_{na}y(k-na) + b_1u(k-1) + b_2u(k-2) \dots + b_{nb}u(k-nb) + c_1e(k-1) + c_2e(k-2) \dots + c_{nc}e(k-nc) + e(k) \quad (19)$$

donde a_i , b_i y c_i son coeficientes constantes. na , nb y nc definen el número de etapas hacia atrás de la variable de salida, entrada y error, respectivamente, de las que depende el valor actual de la salida. Y $e(k)$ es un valor de ruido blanco (señal aleatoria con media cero y varianza unidad).

Entonces, el proceso de modelado tiene como objetivo determinar el valor de los coeficientes a_i , b_i y c_i que determinan el modelo. El procedimiento que se sigue para conseguir este objetivo es el siguiente (Ljung 1999), (Söderström and Stoica 1994), obtener datos de entrenamiento para el modelo a partir de pruebas realizadas sobre el sistema a identificar. En nuestro caso, los datos se obtendrían de intervenciones quirúrgicas en quirófano.

- Definir la estructura del modelo (AR, ARX, ARMAX).
- Definir el orden del modelo (na , nb , nc). Es importante tener en cuenta que debe tratar de adoptarse siempre.
- Estimar los coeficientes del modelo (a_i , b_i y c_i) empleando algún método que minimice los errores entre la salida del modelo y los datos reales.
- Comprobar el modelo resultante mediante validación con otro conjunto de datos de entrada.

En la aplicación que se está considerando en este trabajo, el objetivo planteado fue encontrar un modelo que permitiera representar la evolución de la variable que monitoriza el estado hipnótico en función de la dosis infundida de hipnótico. De este modo, dispondríamos de una herramienta con la que podríamos predecir el comportamiento del paciente durante la intervención.

3.5 Diseño del Controlador del Estado Hipnótico

3.5.1 ESTRUCTURA DE UN LAZO DE CONTROL

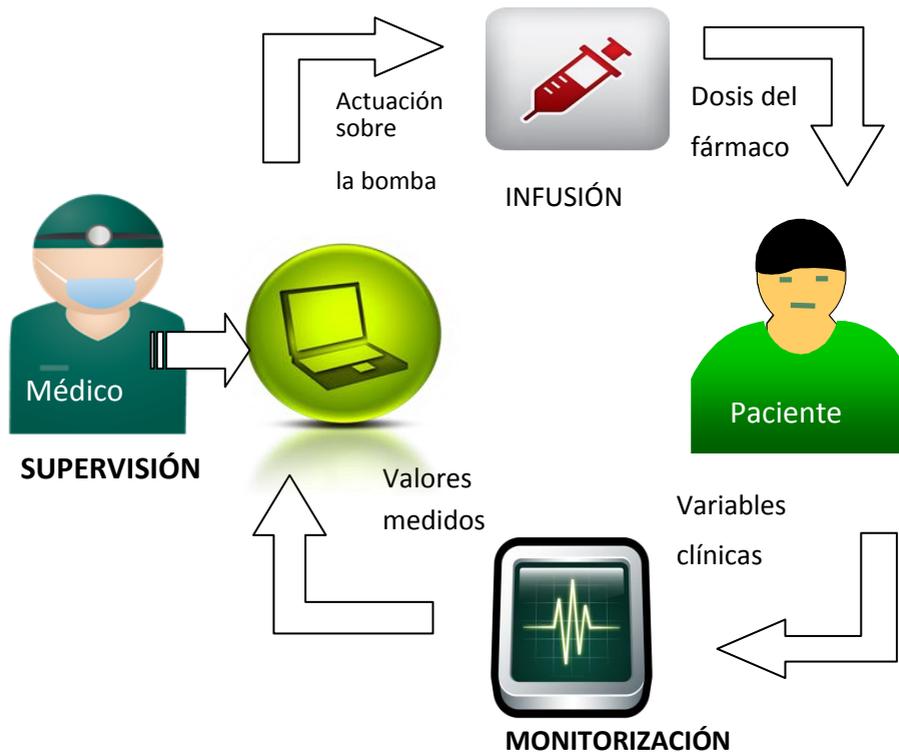
Los elementos principales que intervienen en el lazo de control son: el proceso, en este caso es el paciente que está sometido a cirugía; los sensores que son los monitores que miden el valor de las variables de interés; el controlador que es el que toma las decisiones sobre cómo actuar sobre el proceso (en este caso es el propio médico) y los elementos de actuación, cuya función es modificar el estado del paciente (en este ejemplo es el perfusor).

Desde el punto de vista de la ingeniería, el funcionamiento en lazo cerrado con control manual supone la práctica estándar en quirófano, ya que los monitores aportan información directa o indirecta de las variables de interés. El elemento controlador puede ser el anestesiólogo, como ocurre en la gran mayoría de actos anestésicos, o como se propone en esta tesis, un automatismo integrado en un programa informático.

En la figura 18, se ilustra una actuación en lazo cerrado para la infusión de fármaco en un paciente con control manual con el médico haciendo la función de controlador. Se establece un lazo de realimentación en el que el médico observa el estado del paciente a través de las variables clínicas y decide, en función de la evolución de los valores aportados por la monitorización, las dosis correctas de fármaco. Sin embargo, lo que se propone en esta tesis es evaluar la implementación de un control automático en lazo cerrado.

En la figura 26 se presenta el esquema de esta nueva configuración para la infusión de un fármaco en un paciente con control automático. Obsérvese que en este caso, el controlador se implementa en un ordenador. El algoritmo de control calcula las dosis en función de la información que recoge del paciente y del valor diana establecido para la variable que se desee controlar. Se le dan al controlador unos ajustes de referencia, luego se comparan con los datos de realimentación que vienen dados por la salida del sistema. La diferencia entre los dos es el error y éste se utiliza para generar una nueva entrada del sistema, de forma que este ciclo se repite de forma continua.

FIGURA 26. ILUSTRACIÓN DE UNA ACTUACIÓN EN LAZO CERRADO CON AUTOMATISMO.



3.5.2 EL CONTROLADOR PID

3.5.2.1 FORMULACIÓN

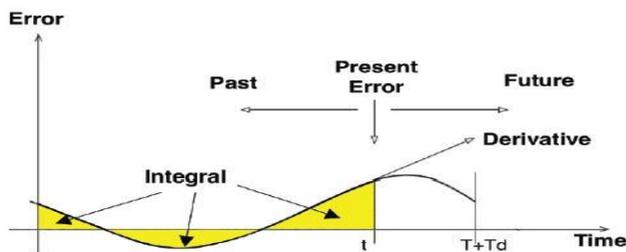
La ingeniería de control ofrece múltiples estrategias para el control de procesos. De todas ellas, la más extendida es el control proporcional, integral y derivativo (PID). La estructura de un controlador PID ha demostrado empíricamente ofrecer la suficiente flexibilidad para dar resultados satisfactorios en muchas aplicaciones industriales y en otros ámbitos. Los controladores PID, incluyen tres acciones, proporcional (P), integral (I) y derivativa (D). Existen variaciones a este esquema, que excluyen la introducción de los términos derivativo e integral, y conforman el control proporcional (P). Si únicamente se prescinde de la acción integral, el control

3. MATERIAL Y MÉTODOS

se denomina control proporcional derivativo (PD). Si el término que desaparece es el derivativo, el control se denomina proporcional integral (PI).

En la figura 27 se muestra gráficamente como un controlador PID lleva a cabo su acción de control, basada en el error del pasado (término integral), el error presente (término proporcional) y la predicción del error de control futuro (término derivativo).

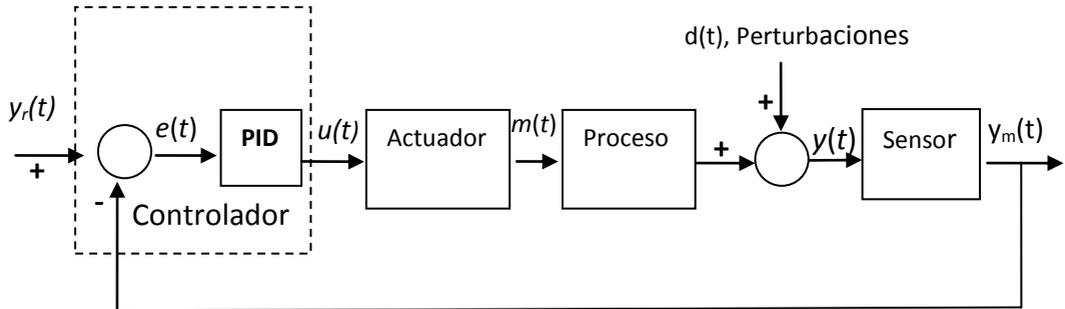
FIGURA 27. REPRESENTACIÓN DEL ERROR EN UN CONTROLADOR PID.



Tomado de Dumont y cols. (Dumont and Ansermino 2013)

De forma esquemática, la estructura del lazo de control de la Figura 26, con un controlador PID, se puede expresar tal como se ilustra en la figura 28. En este caso hemos denotado por $y(t)$ a la variable que queremos controlar; $y_m(t)$ es la medida de esa variable; $y_r(t)$ es el valor deseado para la salida; $e(t)$ es el error definido como la diferencia entre $y_r(t)$ e $y_m(t)$; $u(t)$ es la salida del controlador y $m(t)$ es la variable manipulada. En el caso del control de hipnosis $y_m(t)$ es el valor de BIS y $m(t)$ representan la dosis de fármaco que se está infundiendo.

FIGURA 28. DIAGRAMA DE BLOQUES DE UN PROCESO CONTROLADO MEDIANTE UN CONTROLADOR PID.



El problema, entonces, es determinar el valor de $u(t)$ en función del valor del error medido. La expresión que da el controlador PID es la siguiente:

$$u(t) = K_p e(t) + K_i \int e(t) dt + K_d \frac{de(t)}{dt} \quad (20)$$

donde $e(t)$ es el error entre la variable medida y el valor deseado, y K_p , K_i y K_d son las constantes proporcional, integral y derivativa, respectivamente. Como se observa el valor de la salida del controlador aparece como la suma de las tres acciones (PID).

La acción proporcional se usa para acercar la salida al valor diana o valor deseado. Esta acción por sí sola no corrige errores en régimen permanente. Al aumentar la ganancia K_p aumenta la entrada aplicada y el error en régimen permanente disminuye.

La acción integral tiene como función principal eliminar el error estacionario que se comete. Esta acción hará cambiar la salida del controlador mientras el error no sea nulo. Tiene un efecto negativo en el comportamiento dinámico

del lazo, haciendo la respuesta más oscilatoria al provocar un acercamiento a las condiciones de inestabilidad. No se suele aplicar sola, sino en combinación con una acción P, para formar el controlador PI o bien incluyendo la acción derivativa para formar un controlador PID.

La acción derivativa se utiliza para aprovechar su efecto positivo estabilizador sobre la dinámica del lazo de realimentación. La acción derivativa es capaz de aportar una fuerte acción correctora con errores pequeños, anticipándose a la evolución del sistema. Cuando el proceso tiene un retardo considerable, el efecto positivo de la acción derivativa es mínimo y no merece la pena implementarla en el controlador. Tampoco, si el proceso está afectado de un nivel de ruido elevado, se obtendría un buen resultado con la acción derivativa.

La estrategia de control en la que se centró este trabajo es en el controlador proporcional, integral y derivativo (PID). Futuras aproximaciones pueden incorporar otras técnicas alternativas que también ofrecen buenos resultados para el control de procesos complejos.

En el estudio realizado en este trabajo se ha considerado $K_d=0$, de modo que el controlador utilizado es un PI. Entonces la expresión del controlador sería:

$$u(t) = K_p e(t) + K_i \int e(t) dt \quad (21)$$

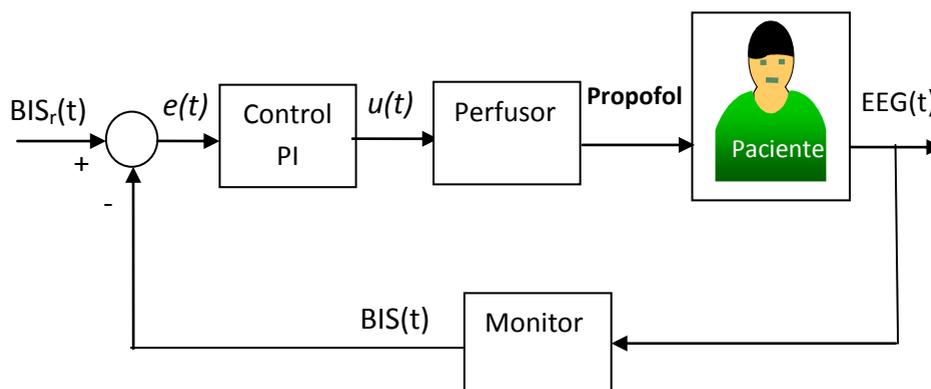
3.5.2.2 APLICACIÓN DE UN CONTROLADOR PI AL CONTROL DE HIPNOSIS

El objetivo de control que se plantea en este trabajo es el de regular el nivel de hipnosis durante la fase mantenimiento de la anestesia general. De esta manera se persigue garantizar que el paciente no abandone la zona delimitada por la franja definida por valores de BIS entre 40 y 60.

El fármaco usado es el propofol como hipnótico y el remifentanilo como analgésico. Para la inducción, al paciente se le infunde manualmente un bolo de propofol. Cuando el paciente se encuentra en la zona de anestesia general,

se activa el modo automático y el controlador PI es el encargado de mantener al paciente en el nivel de hipnosis deseado. En particular, en este trabajo se ha considerado un BIS objetivo igual a 50. La instrumentación empleada en el lazo de control la conforman un monitor BIS A2000 Vista® y una bomba de infusión Graseby 3500®. Respecto al software, se ha implementado en un PC en el que se han programado una serie de alarmas para garantizar la seguridad del paciente. Los datos de la intervención son registrados en un fichero para su posterior análisis.

FIGURA 29. DIAGRAMA DE BLOQUES DEL CONTROL PI DE HIPNOSIS EN UN PACIENTE.



El diagrama de bloques del sistema de control sería el que se muestra en la figura 29. Como se observa, se define un BIS diana o BIS de referencia ($BISr$) que representa el valor de BIS deseado para al paciente durante la intervención (50). Por otra parte se mide el valor de BIS usando el monitor BIS y se define el error:

$$e(t) = BISr(t) - BIS(t) \quad (22)$$

El valor de este error es el que usa el controlador para generar la velocidad de infusión $u(t)$ (en mL h⁻¹) a partir de la expresión (18). El resultado del controlador es enviado a la bomba de infusión para que actualice el valor de la velocidad de infusión de propofol aplicada al paciente. Este proceso se repite cada 5 s.

Las constantes del controlador K_p y K_i fueron definidas tras la realización de un estudio piloto en el que se dedujeron los mejores valores para estos parámetros.

3.6 Compensación del retardo: el predictor de Smith

Es habitual en muchos procesos la presencia de retardo. Este concepto hace referencia al tiempo que transcurre entre el momento en que se produce un cambio en una variable de entrada y el momento en que el efecto de dicha variación se observa en la variable de salida. Si la magnitud de este retardo es considerable, es necesario tenerlo en cuenta en el diseño de los sistemas de control para evitar comportamientos indeseados.

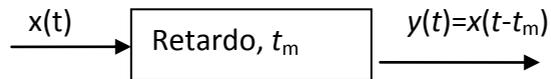
En los sistemas en general existen dos causas principales que provocan la presencia de retardo. Una es el tiempo que transcurre desde que se produce el cambio en una variable, hasta que este cambio se manifiesta en la entrada del sensor con el que se está midiendo ese cambio. Esto es lo que se conocería como retardo de transporte. Otra fuente importante que puede introducir un retardo está el proceso de medida en sí mismo. En ocasiones, la medida de una variable conlleva un tiempo de procesamiento, de tal modo que cuando se obtiene el valor medido, la variable que se estaba midiendo ya ha cambiado su valor.

En la figura 30 se muestra gráficamente la función de un elemento de retardo. Como se puede apreciar, la entrada $x(t)$ y la salida $y(t)$ de un elemento de retardo en un sistema se relacionan mediante la siguiente expresión:

$$y(t) = x(t - tm) \quad (23)$$

donde t_m es el tiempo muerto o tiempo de retardo.

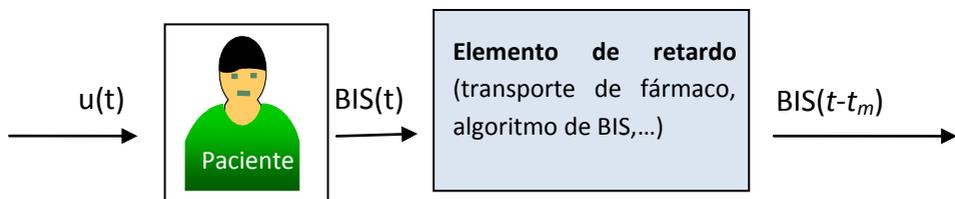
FIGURA 30. FUNCIÓN DE UN ELEMENTO DE RETARDO.



En el caso del proceso anestésico en el que se administra propofol intravenoso y se observa el estado hipnótico del paciente con un monitor de BIS la presencia de retardo debe ser motivo de análisis.

En la figura 31 se muestra de forma simplificada la representación del proceso anestésico con un retardo. En este caso, la fuente principal que introduce retardo es el proceso de medida del BIS en sí mismo. Para el cálculo del BIS, el monitor toma una ventana de tiempo hacia atrás, de tal modo que al valor que se mide en un instante determinado refleja un estado medio del paciente en ese tiempo anterior. Indudablemente también hay que considerar un tiempo en el proceso de inyección del fármaco. Este estaría asociado al tiempo que transcurre desde que el hipnótico sale de la jeringa hasta que llega al lugar de efecto.

FIGURA 31. DIAGRAMA DE BLOQUES DEL PROCESO ANESTÉSICO INCLUYENDO UN RETARDO.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

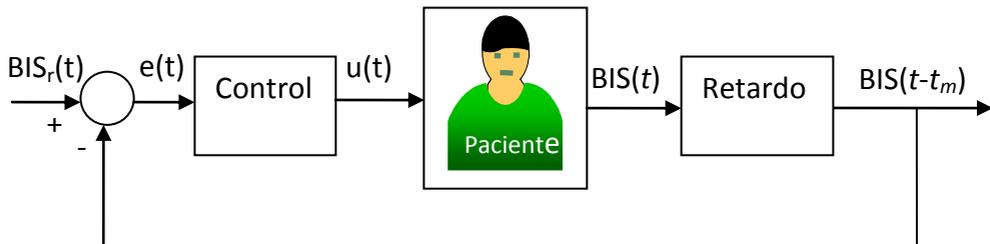
Cuando un médico supervisa el proceso hipnótico, el retardo presente provoca una serie de ineficiencias en el sistema por las siguientes razones, el efecto de cualquier variación en la variable de interés (BIS) conlleva un retraso en ser monitorizado (se dispondría de ese dato pasado un tiempo desde que ocurriera). En segundo lugar, la acción de control tiene retraso en su efecto en la variable y la acción de control se calcula en base a un error del pasado. Al observar tarde la variación de la variable, la actuación para corregirla se hará tarde y además se hará a partir de unos valores que no son los actuales sino los pasados.

Precisamente uno de los principales problemas que se presentan con los controladores clásicos, como es el PID, es su comportamiento en sistemas con un retardo considerable. Su presencia obliga a variar los parámetros de los reguladores para preservar la estabilidad. Así, el ajuste en un PI consistiría en bajar la ganancia proporcional y en aumentar el tiempo integral. Como consecuencia del reajuste, los lazos de control se vuelven muy lentos y no son capaces de rechazar las perturbaciones de forma eficiente.

La cuestión es proponer un mecanismo de realimentación que permita compensar los efectos adversos de este retardo. Para ello hay que partir de la idea de que el retardo es una característica intrínseca al proceso y que no es posible eliminarlo, salvo que se alteren los elementos del mismo.

Consideremos primero el esquema común de realimentación para este proceso (ver figura 32) La variable manipulada $u(t)$ representa la velocidad de infusión de propofol. $BIS(t-tm)$ es el valor medido por el monitor de BIS que, como se observa, está afectado por un retardo tm . Un cambio en escalón en la referencia provoca un cambio inmediato en el error y, mediante el controlador, en la variable manipulada. Sin embargo, debido al tiempo muerto la salida no experimentará ningún cambio hasta transcurrido un tiempo igual a tm . Durante esa etapa inicial el error cometido será igual a la amplitud del escalón y ninguna estrategia de control podrá provocar un cambio en la salida para disminuir este error. Lo que si puede mejorar una estrategia avanzada de control es la respuesta a partir del instante de tiempo $t=tm$.

FIGURA 32. DIAGRAMA DE BLOQUES DEL PROCESO ANESTÉSICO INCLUYENDO UN RETARDO. LA VARIABLE $u(t)$ REPRESENTA LA VELOCIDAD DE INFUSIÓN DE PROPOFOL.



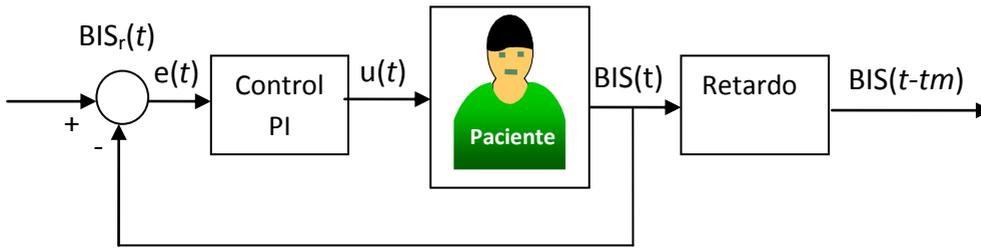
En ingeniería de control el método más común para compensar el retardo, lleva el nombre del primer autor en plantearlo: el predictor de Smith. Es uno de los más conocidos y utilizados para afrontar la solución a problemas de control de procesos con grandes retardos de tiempo. La idea que subyace en el predictor de Smith es predecir cuál es el valor sin retraso de la medida a partir de un modelo del proceso (modelo de paciente) y llevar a cabo la realimentación usando esta variable.

El predictor de Smith es un algoritmo diseñado para abordar el control de procesos con tiempo muerto. Este algoritmo fue desarrollado a finales de la década de los 50 y no fue implementado porque en su formulación aparecen términos de retardo puro que no eran fáciles de implementar con elementos analógicos. Desde la aparición de la tecnología digital, se facilitó su implementación y la aplicación de estas técnicas comenzó a crecer significativamente. Actualmente es una de las herramientas más habituales para la compensación de retardo en procesos industriales y en otros ámbitos de aplicación.

La idea básica del predictor de Smith es sacar el tiempo muerto fuera del lazo, utilizando la señal $BIS(t)$, en lugar de $BIS(t-t_m)$, para la realimentación como se muestra en la figura 33. Con esto se eliminan los problemas derivados de la existencia de un tiempo muerto dentro del lazo de control. Como controlador se empleará un controlador PI.

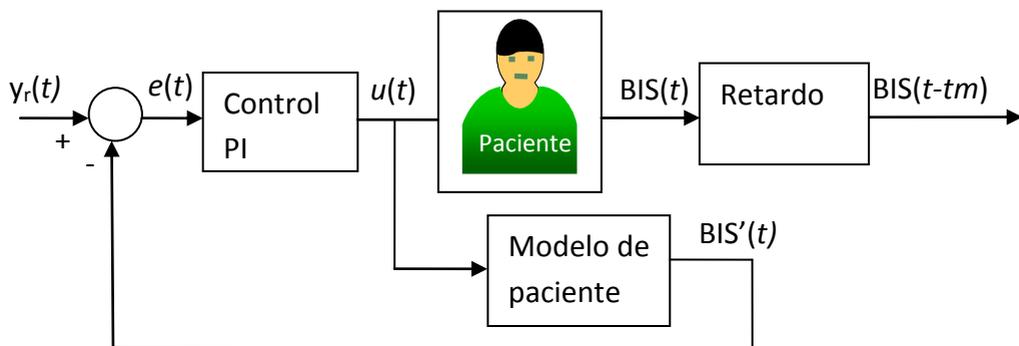
3. MATERIAL Y MÉTODOS

FIGURA 33. REALIMENTACIÓN DEJANDO FUERA DEL LAZO AL TIEMPO MUERTO.



En general, no es posible sacar del lazo el tiempo muerto porque, como se ha comentado, el tiempo muerto está asociado al propio sensor de medida y a características propias del proceso. Por tanto, se hace necesario estimar el valor que tomará la señal de BIS t_m segundos hacia adelante. Para realizar esta predicción se utiliza un modelo del proceso sin tiempo muerto (ver figura 34).

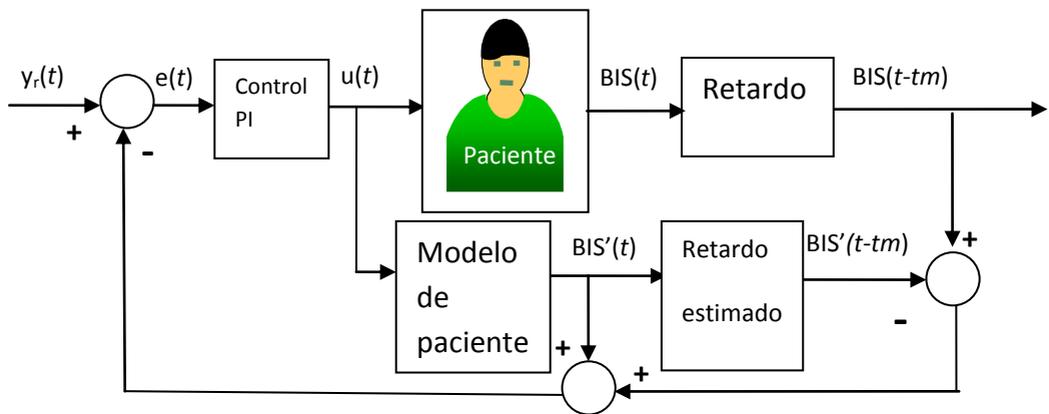
FIGURA 34. DIAGRAMA DE BLOQUES DEL SISTEMA DE CONTROL CUANDO SE REALIMENTA CON UNA SEÑAL OBTENIDA A PARTIR DE UN MODELO DEL PACIENTE.



Obsérvese que en realidad se trata de una configuración en lazo abierto, pues no se realimenta de una señal medida, sino de una señal estimada a partir del modelo. Esto supone que el sistema de control será incapaz de rechazar las perturbaciones que puedan afectar al paciente. Para conseguir el rechazo de

las perturbaciones es necesario incluir información de la salida del proceso. Una solución es comparar las señales de salida del BIS y del modelo y realimentar esta señal de error. En la figura 35 se muestra el esquema resultante que es lo que se conoce como Predictor de Smith.

FIGURA 35. DIAGRAMA DEL BLOQUES DEL SISTEMA DE CONTROL EN LAZO CERRADO CON PREDICTOR DE SMITH.



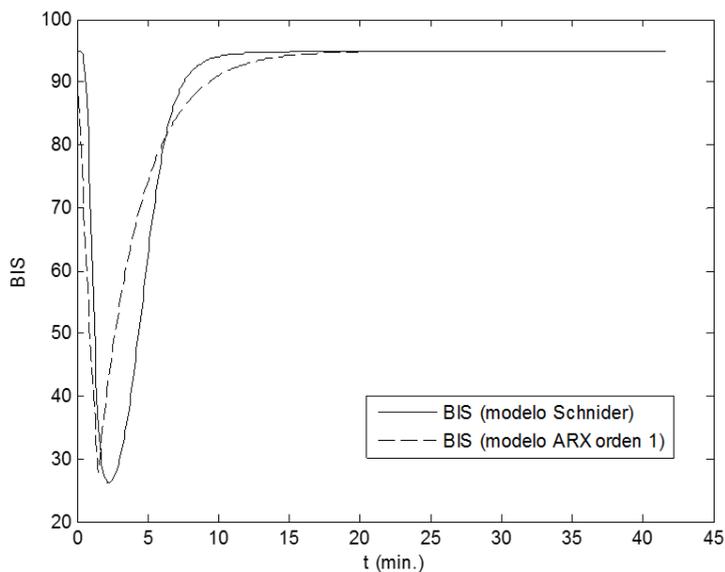
El modelo que se usará en el predictor de Smith será un modelo ARX de orden 1. Este es un modelo extremadamente sencillo y lo único que pretende es recoger aproximadamente el comportamiento del BIS. La parte que se realimenta del monitor de BIS se encarga de compensar los errores. Se ha optado por el modelo más sencillo posible que recoja de una forma aproximada el comportamiento del BIS. Para el predictor de Smith se usará una aproximación de modelo de primer orden caracterizado por una ganancia de -6,5 y una constante de tiempo de 3.

En la figura 36 se muestra la simulación del BIS cuando se aplica un bolo de propofol de 2 mg kg^{-1} en 1,5 minutos a un paciente desde el estado de vigilia (BIS~100). En la figura se superpone la evolución del BIS que predice el modelo de Schnider y la evolución que se obtiene considerando el modelo ARX de orden 1 que se ha propuesto para el predictor de Smith. Se puede

3. MATERIAL Y MÉTODOS

observar que la predicción obtenida con el modelo ARX reproduce satisfactoriamente el comportamiento del paciente. Hay que tener en cuenta que los errores de modelado que se van a producir se corregirán con el término adicional que se suma a la salida del modelo a partir del valor medido real.

FIGURA 36. BIS SIMULADO CON EL MODELO DE SCHNIDER Y CON EL MODELO ARX.



Respecto al valor estimado que se usará para el retardo se considerará un valor de retardo estimado de 1 minuto (que se corresponde con un retardo de 12 etapas si el tiempo de muestreo es de 5 s). Este es un valor deducido a partir del análisis de la respuesta del BIS observado en diferentes pacientes sometidos a cirugía.

3.7 Estudio Clínico

3.7.1 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES

Una vez obtenida la aprobación por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica del HUC, se comenzó con la fase de reclutamiento de los pacientes. Se

recabó el consentimiento informado a un total de 84 pacientes, de los dos sexos, que fueron incluidos en un ensayo clínico abierto.

Los pacientes fueron incluidos si cumplían los siguientes criterios: tener una edad comprendida entre 18 y 85 años, no haber recibido premedicación ansiolítica, poseer una clasificación ASA I-II, estar programados para intervenciones quirúrgicas electivas del aparato digestivo, ginecológicas o urológicas y con una previsión de duración mayor de 30 min.

Fueron criterios de exclusión del estudio: alergia al propofol o cualquier fármaco incluido en el protocolo clínico, tener una edad menor a 18 años, IMC > 30, pacientes diagnosticados de trastornos neurológicos, con antecedentes de ictus o en tratamiento con alguna medicación que tuviera influencia conocida sobre el EEG.

Se distribuyeron de forma aleatoria en 3 grupos:

- Un grupo con control manual (**GM**), que se corresponde con una práctica anestésica estándar, que incluyó 29 pacientes. Se anestesiaron con una técnica AIVT de propofol y remifentanilo monitorizados con el BIS en lazo abierto. El propofol era ajustado manualmente por el investigador según el valor del BIS. El remifentanilo se mantenía en infusión continua y no se modificaba en función del BIS. Se aplicó el mismo protocolo analgésico en los 3 grupos de pacientes.
- Un segundo grupo de 30 pacientes, anestesiados con una técnica de AIVT en lazo cerrado de propofol realimentado por los valores del BIS y con un controlador ajustado del tipo proporcional integral (**GPI**). El remifentanilo se administró como analgésico en perfusión continua.
- Un tercer grupo de 25 pacientes, que fueron anestesiados también con una técnica de AIVT en lazo cerrado de propofol realimentado por los valores del BIS y con un controlador ajustado del tipo proporcional integral que incorporaba un predictor de Smith (**GPI+Smith**). El remifentanilo se administró como analgésico en perfusión continua.

3.7.2 PROTOCOLO DEL ESTUDIO CLÍNICO

El protocolo de estudio clínico incluyó la monitorización del BIS con el monitor Aspect A 2000 Vista® previamente a la inducción anestésica. Una vez colocado el sensor de BIS y antes de comenzar el registro de datos en el quirófano, los pacientes fueron evaluados para comprobar si despiertos presentaban valores normales de BIS en el monitor. Se excluiría a aquellos pacientes que pudieran tener un bajo voltaje genéticamente determinado (Schnider et al. 1998a), lo cual pudiera ocasionar un valor muy bajo del BIS estando despiertos y conscientes, que alterase los resultados del estudio.

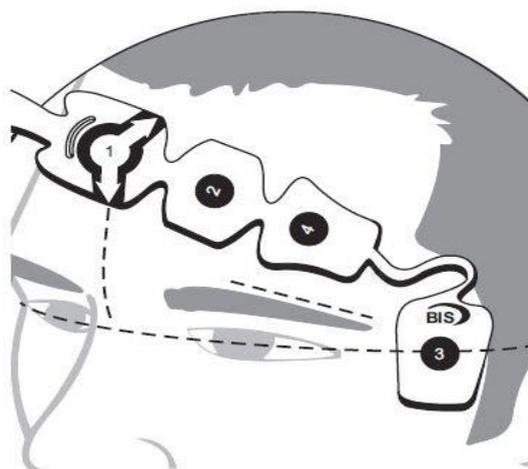
Se utilizaron sensores de BIS para adultos proporcionados por el fabricante (Aspect Medical Systems Inc.), colocados en la frente del paciente según la práctica recomendada. El sensor BIS QUATRO utilizado incorpora la tecnología patentada Zipprep®. Estos electrodos son capaces de mejorar la impedancia mediante un relleno de gel conductor que viene encapsulado dentro de microvesículas que se libera al aplicar presión sobre el electrodo. Esta tecnología aplicada a los electrodos autoadhesivos está diseñada para minimizar el tiempo de preparación de la piel y permite establecer un contacto eléctrico efectivo que permite lecturas exactas y fiables del EEG.

El sensor del BIS transmite la señal electroencefalográfica sin procesar por medio de un cable hasta el módulo BISx. El módulo BISx, que es el encargado de recibir, filtrar y procesar las señales del EEG del paciente. Se debe colocar cerca de la cabeza del paciente, de esta manera la señal del EEG estará potencialmente menos expuesta a interferencias eléctricas de otros equipos médicos también presentes en el quirófano. El módulo BISx se conecta por medio de un cable de interfaz al monitor BIS A2000 Vista®.

El sensor de BIS QUATRO utilizado consta de cuatro electrodos de plata-cloruro de plata numerados del 1 al 4, no contiene látex y es desechable. Se colocaron una vez que se había limpiado la superficie de la piel con alcohol al 70% para obtener una mejor conductividad. Se realizó siempre un test previo, que incluía comprobar la calidad de la señal y el chequeo de impedancia de los electrodos, aceptando el caso para ser incluido en el estudio, cuando la impedancia fuera menor de 5.000Ω .

Se siguieron las instrucciones para una correcta colocación del sensor de BIS. En primer lugar, se debe situar el electrodo número 4 con la curvatura paralela a la ceja, después los electrodos números 2 y 1 respectivamente, de tal forma que este último quede aproximadamente 5 cm sobre el puente de la nariz. Finalmente, se coloca el electrodo número 3, que deberá quedar situado a la altura de una línea imaginaria que uniría ambos ojos y a media distancia entre el ángulo externo del ojo y la parte anterior de la raíz del pelo. El sensor debe quedar situado de forma oblicua y no paralelo a las cejas, tal y como se aprecia en el detalle de la figura 37

FIGURA 37. DETALLE DEL SENSOR DE BIS QUATRO.



Este monitor, Aspect BIS A2000 Vista® aporta una mayor precisión en la medida de la actividad cerebral y valoración del nivel de conciencia con respecto a versiones anteriores. Es capaz de detectar y filtrar mejor las interferencias provenientes de la actividad muscular. Presenta una mayor resistencia a interferencias provenientes del bisturí eléctrico. Además, proporciona una mejor detección de la cuasi-supresión, un patrón de ondas cerebrales que se pueden observar de forma ocasional durante la anestesia profunda.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El monitor adquiere varios parámetros derivados del EEG. Después de una fase de análisis, presenta un valor numérico adimensional: el índice biespectral (BIS) que varía entre 0 y 100. Su valor va descendiendo progresivamente a medida que disminuye el nivel de conciencia del paciente, partiendo desde 100, que es el estado de un paciente despierto y alerta, pasando progresivamente por la pérdida de las funciones corticales hasta un valor de 0, que supone ausencia de actividad eléctrica cortical y el estado de inconsciencia más profundo. La posibilidad de recuerdo consciente se reduce por debajo de 75. Cifras entre 40 y 60 reflejan un plano anestésico adecuado para una anestesia general, considerándose suficientes y apropiadas durante una intervención quirúrgica porque se asocian con una muy baja probabilidad de conciencia.

Los monitores de BIS, utilizados en el estudio, son capaces de enviar datos del EEG procesado a través de un puerto serie RS232 en intervalos de 5 s. Un ordenador portátil que está conectado al monitor de BIS recibe estos datos. El portátil tiene instalado un programa informático especialmente diseñado por nuestro equipo de trabajo que permite diversas modalidades de administración de propofol. El brazo que ejecuta el control en lazo cerrado es un infusor Graseby 3500® cargado con jeringas de 50 mL con propofol al 1% (Diprivan®) fabricado por Astra-Zeneca Pharmaceuticals.

Una vez introducidos los datos del paciente, se establecieron en el programa los límites de velocidad máxima del perfusor de propofol. Este límite fue fijado en $20 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ de propofol.

Para comenzar con el funcionamiento del lazo cerrado (GPI y GPI+Smith), se requiere prefijar un valor de BIS diana, que será el objetivo de valor de BIS a conseguir por el controlador. En nuestro estudio se seleccionó siempre el valor 50 como valor diana.

Con respecto al resto de monitorización en el quirófano, los pacientes incluidos en el estudio, además del monitor de BIS, estuvieron controlados con el estándar de monitores vigilancia intraoperatoria recomendados para el tipo de cirugía que se iba realizar. Se incluyó ECG continuo, saturación

periférica de oxígeno y presión arterial no invasiva (PANI) de forma automática cada 5 min.

Se les insertó a los pacientes una cánula intravenosa en una de las venas del dorso de la mano o del antebrazo. Una alargadera corta (10 cm) provista de un dispositivo valvular antirreflujo unido a una llave de tres pasos se conectó a la cánula intravenosa. Esta válvula unidireccional, al permitir el flujo en un solo sentido, garantiza la seguridad de un flujo anterógrado, impidiendo el sentido incorrecto en el flujo de los anestésicos intravenosos.

Todos los pacientes recibieron $0,025 \text{ mg kg}^{-1}$ de midazolam iv como premedicación en el quirófano durante la fase de monitorización. Una vez conectados los 2 perfusores (con propofol y remifentanilo respectivamente) a la llave de tres pasos y con los dispositivos reconocidos por el ordenador, se iniciaba una infusión continua de remifentanilo a $0,25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ justo antes de la inducción anestésica.

La inducción se llevó a cabo con un bolo manual de propofol de 2 mg kg^{-1} y se utilizó bromuro de rocuronio, en bolo de $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$, como bloqueante muscular. Una vez que el paciente perdía la conciencia y el valor del BIS estaba alrededor de 50, eran intubados y se mantenían en ventilación mecánica con una mezcla de oxígeno y aire en una concentración de O_2 del 40% y una frecuencia respiratoria de 12 ciclos por minuto. El volumen corriente se ajustó en el ventilador para mantener una concentración de CO_2 tele-espiratoria entre 30-35 mm Hg.

En el grupo de control manual (GM), la velocidad del perfusor de propofol era modificada manualmente por un anestesiólogo con experiencia en AIVT, en función de los valores del BIS según los requerimientos del paciente y la cirugía, intentando mantener un valor del mismo dentro del rango recomendado.

En los 2 grupos de control en lazo cerrado, GPI y GPI+Smith, finalizada la fase de inducción tras el bolo manual de propofol y una vez que el BIS descendiera a valores cercanos del objetivo elegido, se comenzaba la fase de automatismo. Durante esta fase de mantenimiento anestésico, el programa

3. MATERIAL Y MÉTODOS

ANCYC era el encargado de calcular la velocidad de infusión y gobernar automáticamente la jeringa de propofol en función de la entrada del BIS.

El protocolo de administración de analgesia durante el periodo intraoperatorio consistió en la infusión continua de remifentanilo en una dosis de $0,25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, que se iniciaba justo antes de la inducción anestésica. Se mantenía esta velocidad constante durante toda la intervención quirúrgica, hasta el fin de la colocación de la última grapa o punto de sutura. Los anesthesiólogos participantes tenían la instrucción de mantener constante la infusión de remifentanilo sin modificaciones durante el mayor tiempo posible, siempre que la situación hemodinámica del paciente lo permitiera. De esta manera, se pretendía evitar que un eventual estímulo doloroso inesperado durante la cirugía o un nivel inadecuado de analgesia pudieran afectar la estabilidad de la señal del BIS y perjudicar la robustez del funcionamiento del controlador PI o PI+Smith.

No obstante, en el protocolo del estudio clínico estaban permitidos cambios justificados de la velocidad de infusión de remifentanilo si se estimaba que los requerimientos analgésicos durante la cirugía variaban de forma importante. Dichos cambios quedaban registrados en el fichero de datos. La velocidad de infusión del remifentanilo se podía aumentar o disminuir en incrementos o decrementos de $0,05 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. Se determinaron además unos límites, el inferior era de $0,15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ y el superior de $0,35 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. El caso se descartaba si por alguna circunstancia se excedían estos límites. Los criterios para aumentar la velocidad de infusión del remifentanilo fueron episodios de hipertensión, taquicardia, movimiento del paciente o cualquier otro signo indirecto de analgesia inadecuada. Los valores del BIS no fueron utilizados en ningún momento para valorar posibles modificaciones en la velocidad de infusión del remifentanilo.

Si se presentaban episodios de bradicardia, definida como frecuencia cardiaca menor de 40, se trataba con atropina en dosis de $0,01 \text{mg kg}^{-1}$. En el caso de que la bradicardia persistiera a pesar de la administración de la atropina, se disminuía la velocidad de infusión del remifentanilo según el protocolo.

La hipotensión, que se definió como PA sistólica inferior a 85 mm Hg durante más de 5 min, se trató con un aumento de la velocidad de infusión de solución salina (NaCl al 0,9% y un bolo de efedrina de 10 mg iv. Si no se obtenía respuesta o se consideraba que ésta era insuficiente, el próximo paso era reducir la velocidad de infusión del remifentanilo.

La analgesia de rescate postquirúrgica consistió en un bolo en fentanilo de 3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ y 1 g de paracetamol, aproximadamente 15-20 min antes del final estimado de la cirugía. Una vez terminado el procedimiento quirúrgico, que se ajustó por protocolo al final del cierre de la incisión quirúrgica con sutura o grapas, se consideraba el final de la infusión automática por parte del programa, deteniéndose en ese momento tanto la infusión de propofol como la de remifentanilo. Se cronometró el tiempo que transcurría desde el cese de la administración de propofol y remifentanilo hasta que el paciente era capaz de abrir los ojos a la orden. El tiempo hasta la extubación traqueal se definió como el tiempo transcurrido desde el momento del cese de la infusión de propofol y remifentanilo hasta que el tubo orotraqueal era retirado. Los pacientes eran extubados una vez que respondía a la apertura ocular a la orden y eran capaces de mantener un volumen corriente y frecuencia respiratoria adecuada.

En la unidad de recuperación postanestésica, los pacientes fueron interrogados sobre la incidencia de sueños intraoperatorios, episodios de despertar o posibles recuerdos intraoperatorios.

Se mantuvo la normotermia de los pacientes por medio de mantas desechables de aire caliente. Se observó la incidencia y se registró cualquier evento adverso secundario y posibles fallos del sistema en lazo cerrado. Los valores del BIS, sus tendencias, EMG, y velocidad de infusión de propofol, fueron almacenados de forma automática en un archivo de datos. Al mismo tiempo se registraban de forma manual la incidencia de signos de anestesia inadecuada (movimientos del paciente, sudoración, lagrimeo, muecas, etc.) o artefactos causados por el bisturí eléctrico. Se introducían manualmente en el registro informatizado del caso, la inducción, el momento de la incisión quirúrgica, movimientos, extubación y eventos genéricos que permitían el registro de sucesos no categorizados.

3.8 Análisis estadístico

3.8.1 ANÁLISIS DEL RENDIMIENTO DEL CONTROLADOR

Para predecir en el tiempo las concentraciones plasmáticas de un anestésico, se usa habitualmente el error de rendimiento o *Performance Error* (PE). El PE (24) se puede expresar, en el caso que nos interesa, en forma del vector resultante, en los momentos temporales (h_i), como el porcentaje relativo del error del rendimiento, estimado a partir de la diferencia entre las concentraciones medias plasmáticas reales (CP_{med}) y las correspondientes concentraciones medias estimadas (CP_{estim}).

$$PE(h_i) = (CP(h_i)_{med} - CP(h_i)_{estim}) / CP(h_i)_{estim} \times 100 \quad (24)$$

Representado con ejes cartesianos, el eje de ordenadas sería el tiempo (h_i) y en el eje de abscisas el PE que correspondiente a los tiempos h_i de entrada.

En resumen, se trata de una estimación básica de concordancia entre cada medida real y la deseada o predicha a lo largo del tiempo. Si el funcionamiento fuera perfecto el error de rendimiento sería 0, coincidiendo CP_{med} y CP_{estim} .

Para estudiar el rendimiento de los controladores se calcularon una serie de índices, ya aplicados de forma generalizada por otros autores que han trabajado en este campo y que fueron propuestos por Varvel (Varvel et al. 1992). El PE proporciona una medida cuantitativa que se utiliza para los subsiguientes cálculos que parten del mismo. En este caso se utilizan los valores del BIS medido y BIS diana u objetivo. Estos índices se definen como:

$$PE_{ij} = (BIS_{medido} - BIS_{diana}) / BIS_{diana} \times 100 \quad (25)$$

donde i = número del sujeto, j = número de la muestra, N_i = número total de mediciones durante el período de observación para el sujeto i , y *BIS diana* es el valor de BIS elegido como objetivo a conseguir.

La MDPE, mediana del error de rendimiento, que informa del sesgo o la tendencia por encima o por debajo del valor diana y del tamaño de su desviación en un sujeto. Se define por:

$$MDPE_i = \text{mediana} \{PE_{ij}, j = 1, \dots, N_i\} \quad (26)$$

La MDAPE, la mediana absoluta del error de rendimiento, que nos da la precisión. Se define por:

$$MDAPE = \text{mediana} \{|PE_{ij}|, j = 1, \dots, N_i\} \quad (27)$$

La oscilación o wobble, que evalúa la variabilidad intraindividual del error de predicción, se calculada como PE-MDPE. A menor oscilación mayor estabilidad. Se define por:

$$\text{Oscilación} = \text{mediana} \{|PE_{ij} - MDPE_i|, j = 1, \dots, N_i\} \quad (28)$$

El Offset se definió como el valor medido del BIS en cada momento menos el BIS diana. Se define por

$$\text{Offset} = \text{BIS medido} - \text{BIS diana} \quad (29)$$

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El global score (GS) fue introducido por Liu (Liu et al. 2006) en un intento de valorar el rendimiento de los controladores en lazo cerrado guiados por monitores de hipnosis con una única puntuación. No obstante, no tiene una fácil interpretación intuitiva. Se describe como:

$$GS = (MDAPE + WOBBLE) / PBIS_{40-60} \quad (30)$$

donde $PBIS_{40-60}$ es el porcentaje de tiempo que el BIS adopta valores comprendidos entre 40 y 60.

Se calculará además, el porcentaje del tiempo del total de registro intraoperatorio en que la variable controlada (el BIS) se encontró dentro de unas bandas determinadas de valores. En concreto, el porcentaje de tiempo en que el valor del BIS se encontró dentro de una banda de 10%, 15%, 20%, 25% alrededor del valor diana elegido de 50 y el porcentaje de tiempo que el BIS presentó valores >65 y <40 del total de tiempo de registro.

3.8.2 ANÁLISIS COMPARATIVO

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan con medias y desviaciones estándar. Las variables categóricas se expresan con frecuencias y porcentajes.

Se comprobó la asunción de normalidad de las distribuciones de frecuencias con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Sólo las distribuciones de frecuencias T1 y propofol (mg) difirieron de la normalidad. Para estas variables se usó la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de grupos.

Las comparaciones par-a-par se realizaron con la prueba de Mann-Whitney. Para el resto de las variables las comparaciones entre grupos se realizó con MANOVA. Las comparaciones a posteriori se realizaron con la prueba honesta de Tukey.

Se consideraron significativos los valores de probabilidad menores a 0.05. Los análisis estadísticos se hicieron con el paquete estadístico SPSS v. 17.0 (Chicago, IL).

Resultados

4. RESULTADOS

4.1 Modelo paramétrico

Para obtener un conjunto de datos con los que sintetizar nuestro modelo, se realizó un registro en lazo abierto en un grupo de 12 pacientes. Se usó propofol como agente hipnótico y remifentanilo como analgésico. El BIS fue tomado como variable de medida del efecto del propofol. En esta fase, se hizo únicamente un registro de los valores de BIS en unos pacientes en los que se variaba la velocidad de infusión de propofol según las necesidades valoradas por el investigador. El procedimiento de obtención del modelo se realizó *off-line* con estos datos recogidos. El periodo de muestreo adoptado para estas pruebas fue $T=5$ s.

En nuestro trabajo se ha propuesto un modelo paramétrico ARX para representar el comportamiento de un paciente cuando es sometido a anestesia general con propofol para cirugía mayor. Las variables del proceso anestésico consideradas fueron la velocidad de infusión de propofol, $u(t)$, medida en mL h^{-1} , que representa la variable de entrada y el índice biespectral, $BIS(t)$, que representa la salida. Con estas variables, la expresión del modelo es:

$$BIS(k) = -a_1BIS(k-1) - a_2BIS(k-2) - \dots - a_{na}BIS(k-na) + b_1u(k-1) + b_2u(k-2) + \dots + b_{nb}u(k-nb) + e(k) \quad (31)$$

Como se vio anteriormente en la sección 3.6 de Material y Métodos, es importante tener en cuenta que el proceso anestésico se caracteriza por la presencia de un retardo entre la aplicación de la entrada y su influencia en la salida. Su origen se encuentra, además del tiempo de transporte que necesita el propofol para llegar y hacer su efecto en los receptores del SNC, fundamentalmente en la presencia de un retardo en el monitor que mide el efecto del propofol. Este dispositivo realiza un procesamiento de la señal tomando

4. RESULTADOS

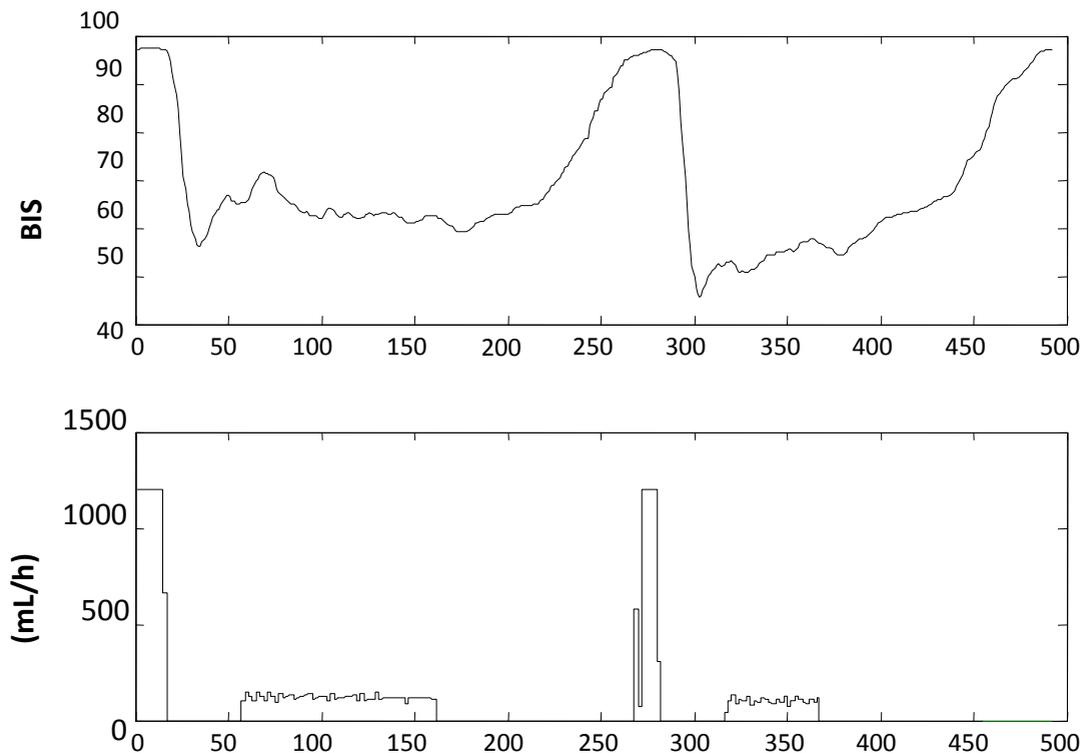
datos de una ventana temporal del EEG. El valor obtenido de este procesamiento no se corresponde exactamente con el nivel de hipnosis en el instante actual sino con un valor de hipnosis pasado. Si se quiere incluir un retardo entre la variable de entrada y salida entonces se puede modificar la expresión anterior por la siguiente:

$$BIS(k) = -a_1BIS(k-1) - a_2BIS(k-2) - \dots - a_{na}BIS(k-na) + b_1u(k-nk) + b_2u(k-nk-2) + \dots + b_{nb}u(k-nk-nb) + e(k) \quad (32)$$

donde nk representa el número de etapas de retardo existente en el proceso.

Para determinar el valor de los parámetros a_i , y b_i se estudió un grupo de 12 pacientes de diferente peso, sexo y edad sometidos a cirugía mayor con AIVT con propofol y remifentanilo. Una parte de los datos de entrada se utilizó para obtener el modelo y el resto de los datos del mismo paciente se utilizó para su validación. Esto se ha hecho así, sólo con el fin de estudiar la capacidad de predicción del modelo obtenido. En una aplicación en tiempo real, el procedimiento de identificación se extendería a lo largo de todo el proceso anestésico para recoger las variaciones en la dinámica del paciente. El proceso anestésico se segmentó en varias fases, según el estado de la cirugía: despierto, pérdida de conciencia, intubación e incisión.

En la figura 38 se puede ver un ejemplo de la evolución de las variables en un paciente concreto (paciente 1). En este caso, el paciente parte de un estado de vigilia y mediante la aplicación de un bolo inicial se induce la sedación. A partir de aquí hay un proceso de mantenimiento manual de ese nivel de sedación (en torno a 60). Posteriormente el paciente se recupera llegando a despertarse, y en una segunda fase se vuelve a inducir la sedación mediante otro bolo de propofol. Transcurridos alrededor de 35 min se inicia la recuperación del paciente.

FIGURA 38. BIS MEDIDO (ARRIBA) Y VELOCIDAD DE INFUSIÓN DE PROPOFOL EN UN PACIENTE SOMETIDO A CIRUGÍA

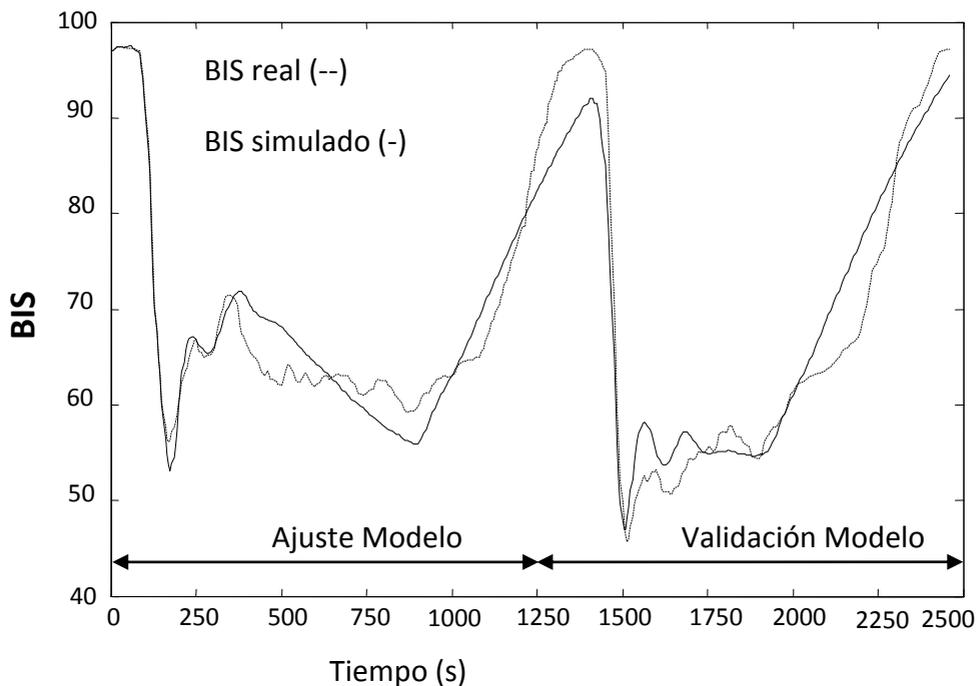
La implementación del algoritmo de identificación se hizo mediante la herramienta System Identification Toolbox de MATLAB® (Ljung 2014). Los algoritmos de ajuste usados se basan en métodos de mínimos cuadrados. Al algoritmo hay que proporcionarle los valores de los parámetros na , nb y nk . En las pruebas realizadas con los datos de los pacientes incluidos en este estudio, se ensayaron diferentes valores para estos parámetros para averiguar cuáles mostraban mejores prestaciones.

En relación con los parámetros na y nb se encontró que los valores más adecuados para estos dos polinomios variaban entre 15 y 20 dependiendo del paciente y la fase de la cirugía. En cuanto el retardo, se encontró que un valor de nk entre 10 y 12 permitía describir adecuadamente el retardo asociado al proceso. Es decir, que el retardo se puede situar en torno a 50 y 60 s.

4. RESULTADOS

En la figura 39 se representa la comparación entre el BIS real y el BIS simulado con el modelo obtenido a partir de la primera parte del patrón de datos de las señales del paciente 1. Como se puede observar, el modelo obtenido se ajusta adecuadamente el patrón de datos reales. Incluso en la segunda mitad de la curva, el modelo propuesto presenta un comportamiento satisfactorio. Los órdenes de modelo eran $na = 14$, $nb = 15$ y $nk = 10$. El ajuste del modelo se realiza con el primer tramo de datos. La validación se realiza con el segundo tramo de datos.

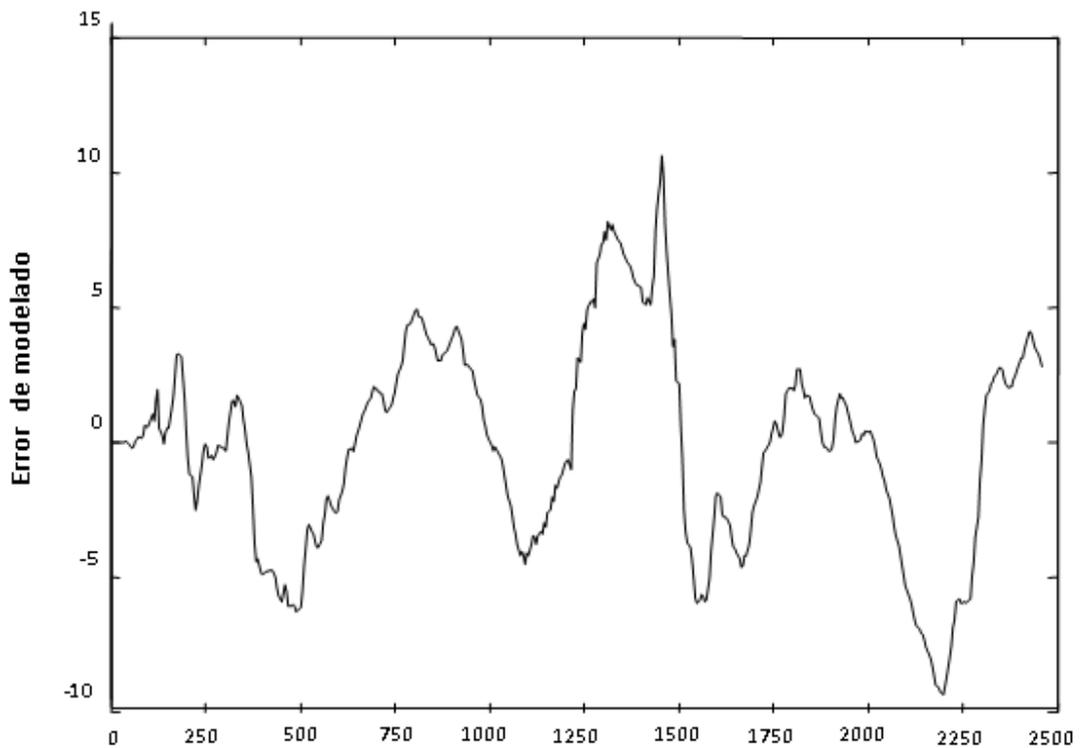
FIGURA 39. BIS MEDIDO (LÍNEA DISCONTINUA) Y MODELADO (LÍNEA CONTÍNUA) DEL PACIENTE N°1.



El error de modelado cometido, diferencia entre salida del modelo y datos reales, se puede ver gráficamente al superponer en la misma gráfica el BIS real y el simulado. En la figura 40 se representa error cometido (diferencia entre salida del modelo y datos reales). Como se puede apreciar el error

relativo del BIS se mantiene en un rango del 10%. De esta forma se muestra que el modelo propuesto ofrece un rendimiento elevado para la descripción de este proceso.

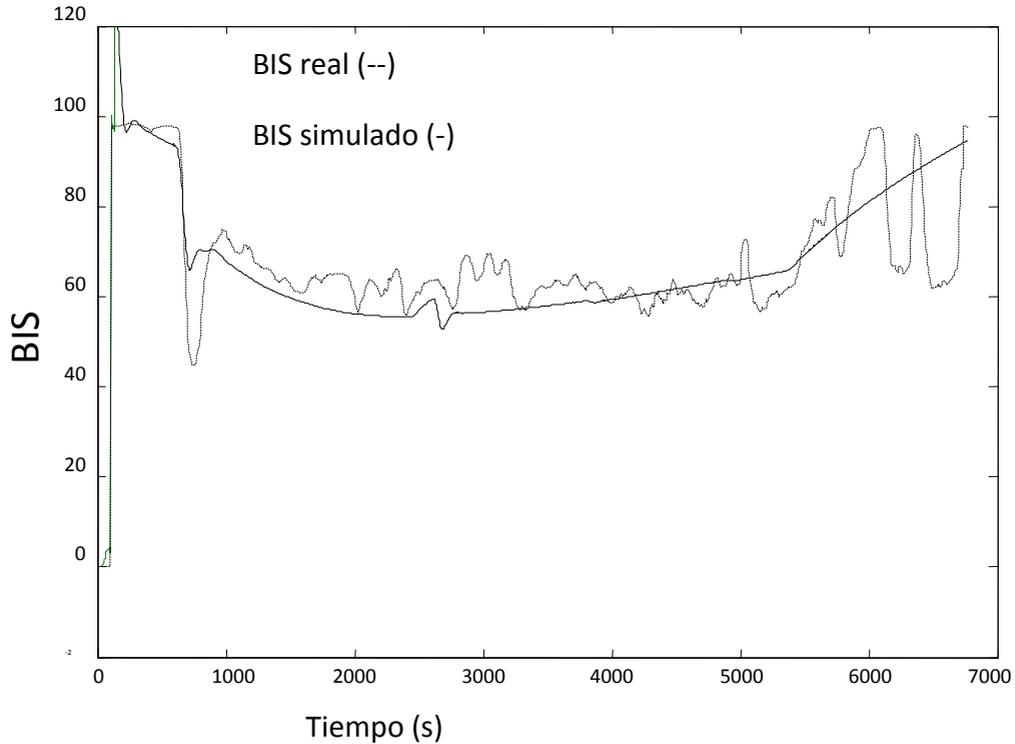
FIGURA 40. GRÁFICO DEL ERROR DE MODELADO COMETIDO (DIFERENCIA ENTRE VALOR MEDIDO Y EL VALOR QUE DEVUELVE EL MODELO) PARA EL PACIENTE Nº1.



En la figura 41 se observa el ajuste obtenido para otro paciente con el modelo obtenido de sí mismo (paciente 2).

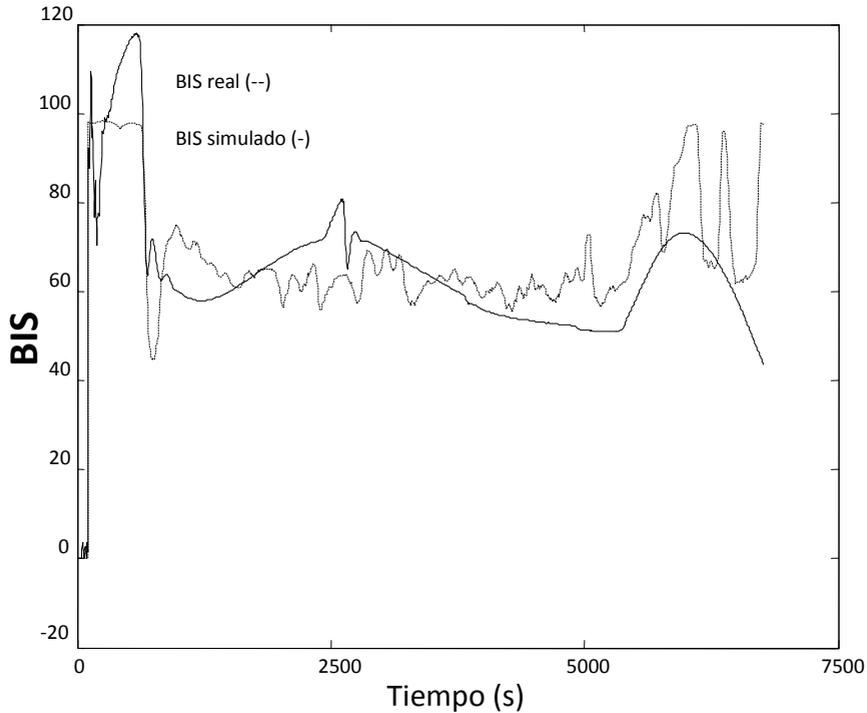
4. RESULTADOS

FIGURA 41. BIS REAL DEL PACIENTE 2, FRENTE AL BIS OBTENIDO DEL MODELO DEL MISMO PACIENTE.



Para estudiar las características de generalización de los modelos obtenidos se simularon los modelos usando datos de otros pacientes. Se muestra el resultado obtenido en la figura 42. Se observa como un modelo obtenido con datos de un paciente es capaz de predecir con cierto margen, el comportamiento de otro paciente diferente. Aunque como era de esperar el error es mayor que cuando se aplica el modelo específicamente obtenido para dicho paciente.

FIGURA 42: BIS MEDIDO DEL PACIENTE 1 (LÍNEA DISCONTINUA) FRENTE AL BIS DEL MODELO SIMULADO A PARTIR DEL PACIENTE 2 (LÍNEA CONTINUA).



4.2 Estudio para ajuste del controlador PI

El objetivo de control automático es mantener el valor del BIS del paciente bajo anestesia general dentro de un determinado rango en torno al valor diana o consigna. Al mismo tiempo, se pretende que el sistema sea capaz de rechazar posibles incidencias externas o perturbaciones de la señal que se produzcan durante el proceso anestésico, evitando de esta manera un estado hipnótico demasiado profundo o la superficialización del mismo.

El diseño del controlador consistió en una primera fase de ajuste en simulación y posteriormente una fase de ajuste con pruebas en pacientes. El estudio en simulación realizado con apoyo de grupo de Ingeniería de Control

4. RESULTADOS

de la ULL, permitió ajustar el controlador obteniendo unos parámetros iniciales del controlador de $K_p = 8,1$ y $K_i = 0,9$. Estos parámetros ofrecieron un buen rendimiento para un paciente promedio.

Para el ajuste con pacientes reales, se realizó un estudio clínico preliminar, que previo consentimiento informado, permitió llevar a cabo una fase de reclutamiento de pacientes para realizar el ajuste fino de los valores de las constantes del controlador PI propuestos inicialmente, obtenidos de simulación. Se estudiaron 10 pacientes ASA clase I-II de diferentes edades, peso, género e IMC.

La aplicación informática para el control en lazo cerrado, se diseñó con la posibilidad de que los parámetros del controlador PI (K_p , K_i y K_d) pudieran modificarse en caso necesario antes de comenzar el control automático o incluso durante el procedimiento. Se desarrolló una interfaz para modificar los parámetros que permitía el ajuste de los mismos. En un menú desplegable se pueden cambiar fácilmente, se expresan como velocidad, oscilaciones o suavidad, con una barra deslizable que modifica los valores numéricos para aumentarlos o disminuirlos en función de la evolución del proceso.

El valor del BIS diana fue de 50 y después de una dosis inicial de 2 mg kg^{-1} de propofol, se activó el controlador en modo automático. Los parámetros iniciales del controlador fueron obtenidos en la fase de simulación ($K_p = 8,1$ y $K_i = 0,9$).

Durante la fase de ajuste en quirófano, se modificaron ligeramente los valores de estos parámetros para ajustar mejor el control del valor del BIS a la infusión de propofol. Se observó una respuesta relativamente estable con estas constantes del PI, pero en algunos de los casos fueron necesarias variaciones para mejorar la respuesta transitoria en el BIS.

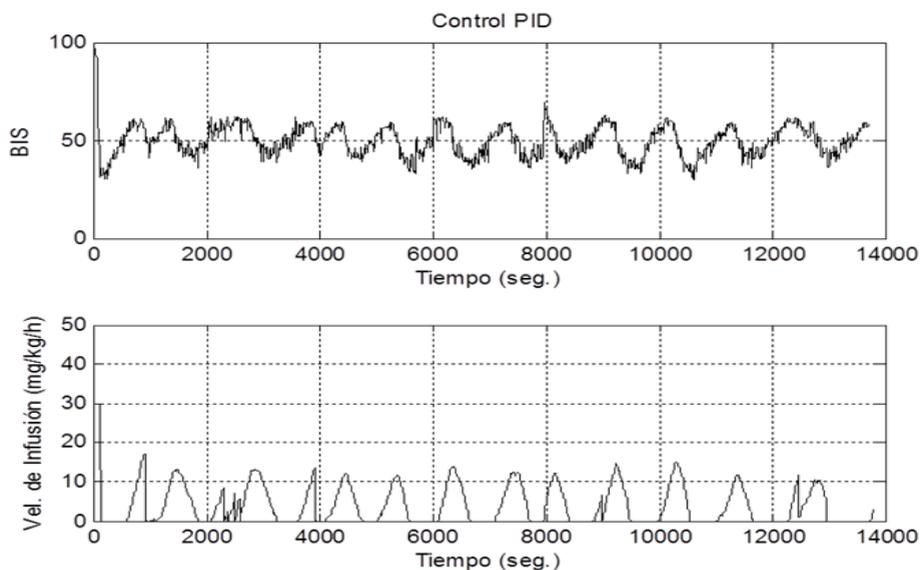
Después de analizar los casos en el laboratorio con la herramienta informática MATLAB, se concluyó que era necesario aumentar la ganancia proporcional aproximadamente un 10% y que la acción integral debería ser un 30% mayor. Los nuevos valores elegidos tras este estudio preliminar para estas constantes fueron $K_p = 9,0$ y $K_i = 1,2$.

4.3 Control PI de la hipnosis

Los datos obtenidos del estudio para el ajuste del controlador PI descritos en el apartado anterior, se aplicaron en el grupo denominado GPI. El resultado fue que el controlador PI fue capaz de proporcionar un funcionamiento adecuado durante la fase de mantenimiento en todos los pacientes. Con el desarrollo del controlador PI, se ha conseguido mantener aceptablemente el nivel del BIS alrededor del valor diana. En la aplicación informática es posible cambiar el valor diana por parte del investigador, aunque en nuestro caso, se ha elegido por razones de adecuación a la práctica clínica, siempre el valor de 50.

Se incluyen gráficas de varios casos en los que se ha aplicado el control PI a la infusión de propofol. En la figura 43 se reproduce la evolución del BIS en la parte superior y la velocidad de infusión de propofol en la parte inferior. En algunos casos se aprecia que oscila alrededor del valor diana, pero manteniéndose la mayor parte del tiempo dentro del rango esperado. En la parte inferior de las gráficas se representa la velocidad de infusión que el controlador impuso a la bomba de propofol. En la figura 44 y 45 se reproducen otros casos realizados con control PI.

FIGURA 43. EVOLUCIÓN DEL BIS Y DOSIS DE PROPOFOL EN EL CASO Nº 9 DEL GRUPO PI.



4. RESULTADOS

FIGURA 44. EVOLUCIÓN DEL BIS Y DOSIS DE PROPOFOL EN EL CASO Nº 16 DEL GRUPO PI.

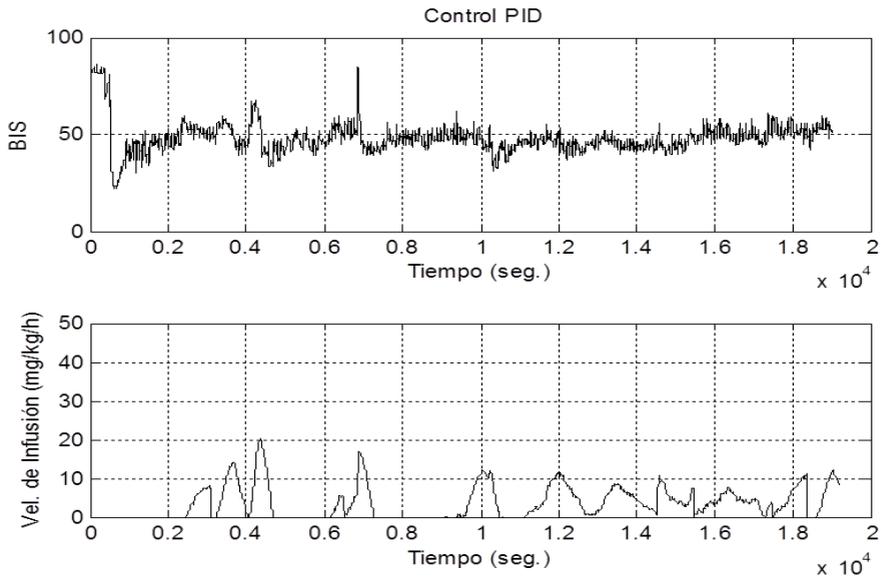
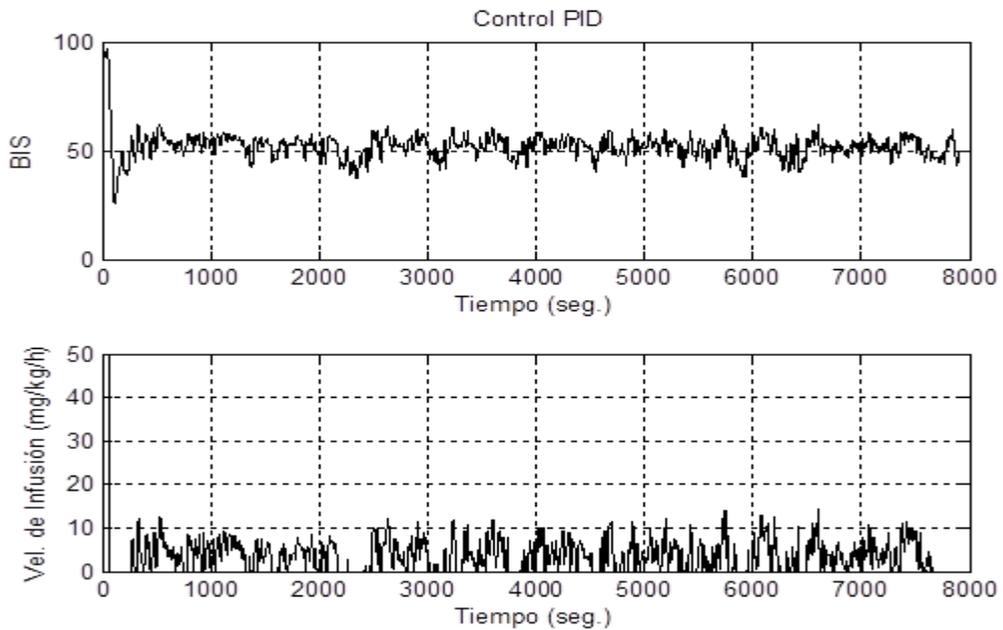


FIGURA 45. EVOLUCIÓN DEL BIS Y DOSIS DE PROPOFOL EN EL CASO Nº 30 DEL GRUPO PI.

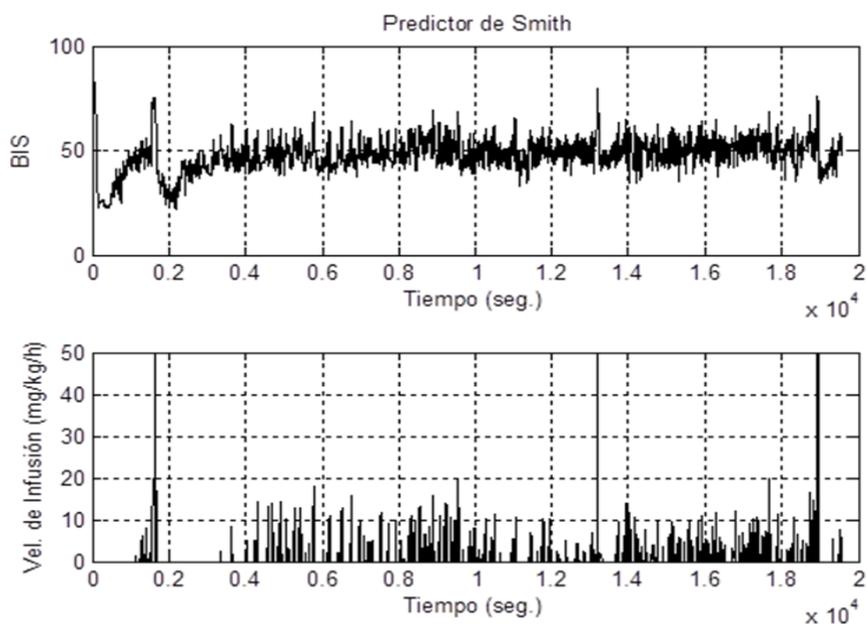


4.4 Control PI de la hipnosis con rechazo del retardo (Predictor de Smith)

Con la intención de mejorar el rendimiento del controlador PI, se añadió un predictor de Smith al controlador PI descrito previamente. Su aplicación clínica fue factible y segura, siendo capaz de proporcionar un adecuado funcionamiento en todos los pacientes del grupo PI+Smith.

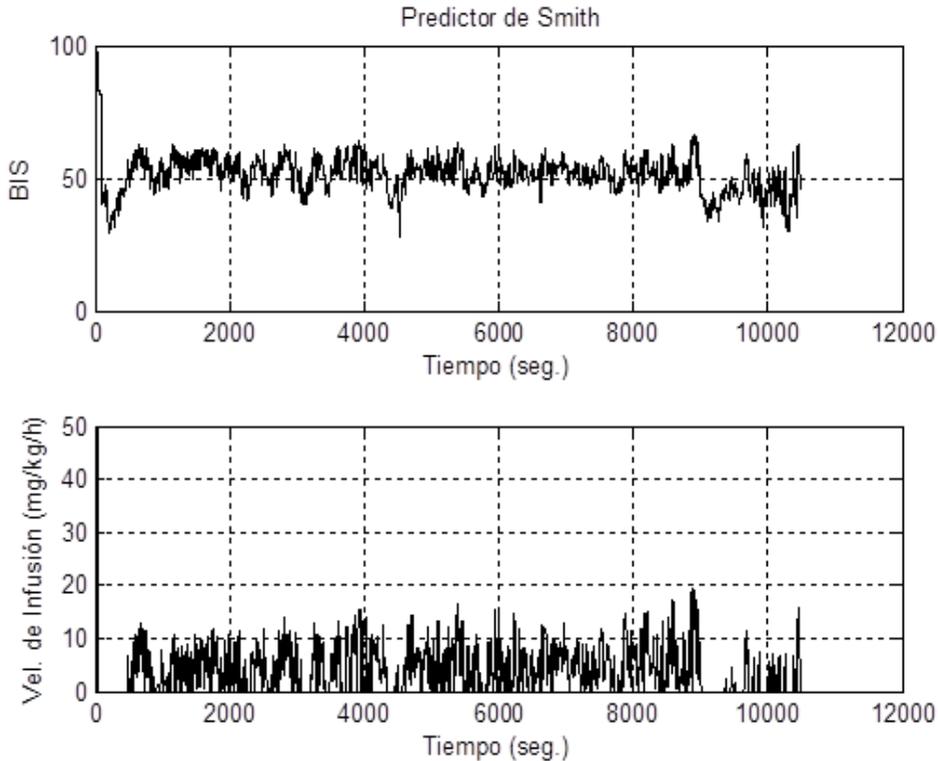
En las figuras 46 y 47, se reproduce la evolución del BIS en la parte superior y la velocidad de la dosis de propofol a lo largo del tiempo en la parte inferior. Se corresponden con el registro de los casos 18 y 23 del GPI+Smith. Se puede apreciar visualmente que las oscilaciones alrededor del valor diana elegido de 50 son de menor entidad que en el caso del paciente de la figura 43 realizado con el controlador PI.

FIGURA 46 EVOLUCIÓN DEL BIS Y DOSIS DE PROPOFOL EN EL CASO Nº 18 DEL GRUPO PI+SMITH.



4. RESULTADOS

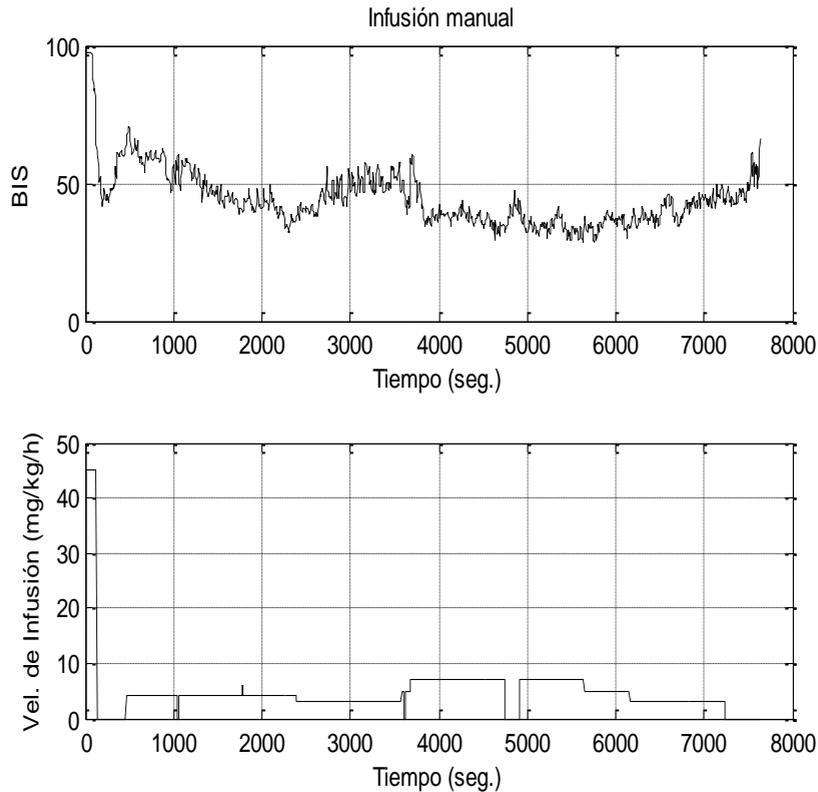
FIGURA 47. EVOLUCIÓN DEL BIS Y DOSIS DE PROPOFOL EN EL CASO N° 23 DEL GRUPO PI+SMITH.



4.5 Resultados del estudio clínico

Se realizó un registro en un primer grupo de 29 pacientes de cirugía programada con control manual en lazo abierto (GM), anestesiados con propofol y remifentanilo según el protocolo clínico detallado en la sección 3.7.2 del capítulo de Material y Métodos. No se produjeron incidencias intraoperatorias destacables durante el registro de estos casos. Este grupo con control manual, sirvió para comparar el rendimiento de los controladores automáticos asimilándolo a una práctica clínica estándar. En la figura 48 se puede apreciar uno de los casos de este grupo GM.

FIGURA 48. REGISTRO DEL BIS DEL PACIENTE N°6 PERTENECIENTE AL GRUPO MANUAL.



Se implementó en el grupo PI, un sistema de administración automático de lazo cerrado con un controlador tipo PI, con parámetros constantes, obtenidos en el estudio preliminar ($K_p=9,0$, $K_i=1,2$) para la regulación del BIS durante la fase de mantenimiento anestésico.

En el grupo PI+Smith se utilizaron las mismas constantes K_p y K_i , pero además se añadió un predictor de Smith. En todos los casos realizados con control automático (GPI y GPI+Smith), que sumaron un total de 55 pacientes, se obtuvo una regulación satisfactoria de los valores del BIS, controlando de forma automática la velocidad de infusión de propofol. El sistema de lazo cerrado fue capaz de mantener un valor de BIS alrededor de 50, sin necesidad de detener el automatismo durante el mantenimiento anestésico o de

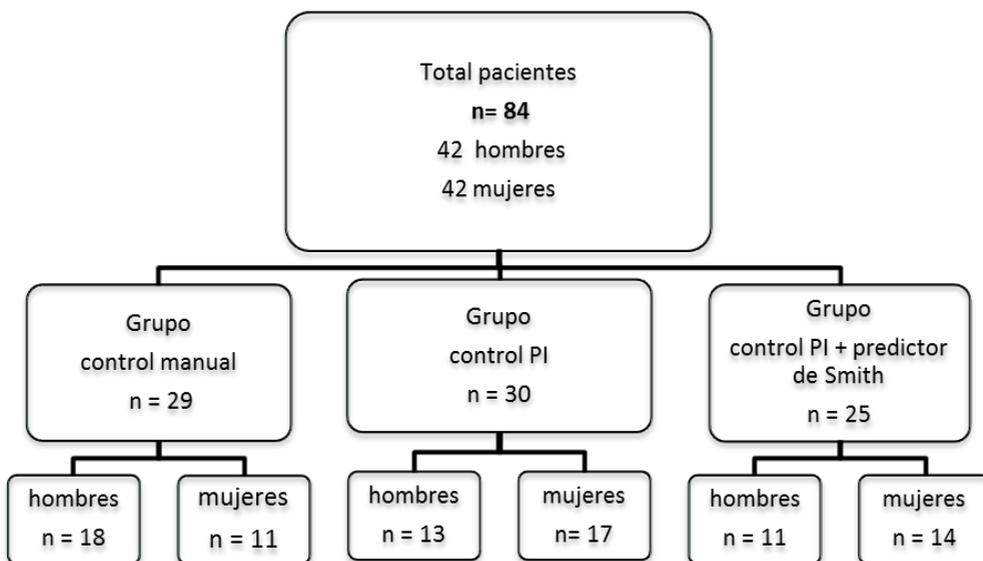
4. RESULTADOS

cambiar a un control en lazo abierto. No se produjeron fallos en el funcionamiento de la aplicación informática.

Los resultados de este trabajo se expondrán en apartados. En un primer apartado se presentarán las características demográficas de la población estudiada, se expondrán estos datos agrupados y comparados entre los 3 grupos. En siguientes apartados se desglosarán las variables registradas en el estudio por grupos y su comparación.

En el siguiente esquema de la figura 49, se puede visualizar la distribución del total de los pacientes en los 3 grupos de estudio. Se reclutaron 84 pacientes en total, programados para ser intervenidos de cirugía electiva abdominal, ginecológica o urológica con una duración prevista mayor de 30 minutos. No se excluyó a ningún paciente por fallo en el test de calidad del sensor de BIS realizado al comienzo del estudio.

FIGURA 49. ESQUEMA DE DISTRIBUCIÓN DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.



4.5.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

La distribución del género de todos los pacientes en los 3 grupos se presenta en la tabla 3. Se aplicó la prueba de Chi-cuadrado (sign 0,27).

TABLA 3. TABLA DE CONTINGENCIA DE LOS GRUPOS POR GÉNERO.

		Mujeres	Hombres	Total
GM	Recuento	11	18	29
	Porcentaje	37,9%	62,1%	100%
GPI	Recuento	17	13	30
	Porcentaje	56,7%	43,3%	100%
GPI+Smith	Recuento	14	11	25
	Porcentaje	56%	44%	100%
Total	Recuento	42	42	84
	Porcentaje	50%	50%	100%

GM: grupo manual, GPI: grupo con control PI, GPI+Smith: grupo con predictor de Smith.

La edad de los pacientes estudiados, $n = 84$, estuvo comprendida entre los 18 y 81 años con una media global de 55,9 años y una desviación estándar de $\pm 15,82$. Los datos demográficos se detallan en la tabla 3. Considerados en su conjunto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las variables demográficas de los pacientes que conformaron los 3 grupos, GM, GPI y GPI+Smith. Resultando los 3 grupos comparables en cuanto a la edad, talla, peso, IMC y clasificación ASA. La tabla 4 recoge los datos de las medias y DE (desviación estándar) de las características de los pacientes.

4. RESULTADOS

TABLA 4. DATOS DEMOGRÁFICOS.

	GM	GPI	GPI+Smith	Sign <i>p</i>
EDAD	57,9 ± 15,9	52,8 ± 15,8	57,4 ± 15,7	0,504
TALLA	167,0 ± 8,2	165,6 ± 7,99	166,7 ± 9,4	0,727
PESO	73,48 ± 11,89	73,07 ± 13,04	72,36 ± 10,46	0,873
IMC	26,3 ± 3,76	25,97 ± 2,79	26,64 ± 4,47	0,799
ASA I/II (n)	11/18	13/17	10/15	0,91

GM: grupo manual, GPI: grupo con control PI, GPI+Smith: grupo con predictor de Smith. Los datos se presentan como media ± desviación estándar. IMC es el Índice de masa corporal. IMC = peso (en kg)/ altura² (en m).

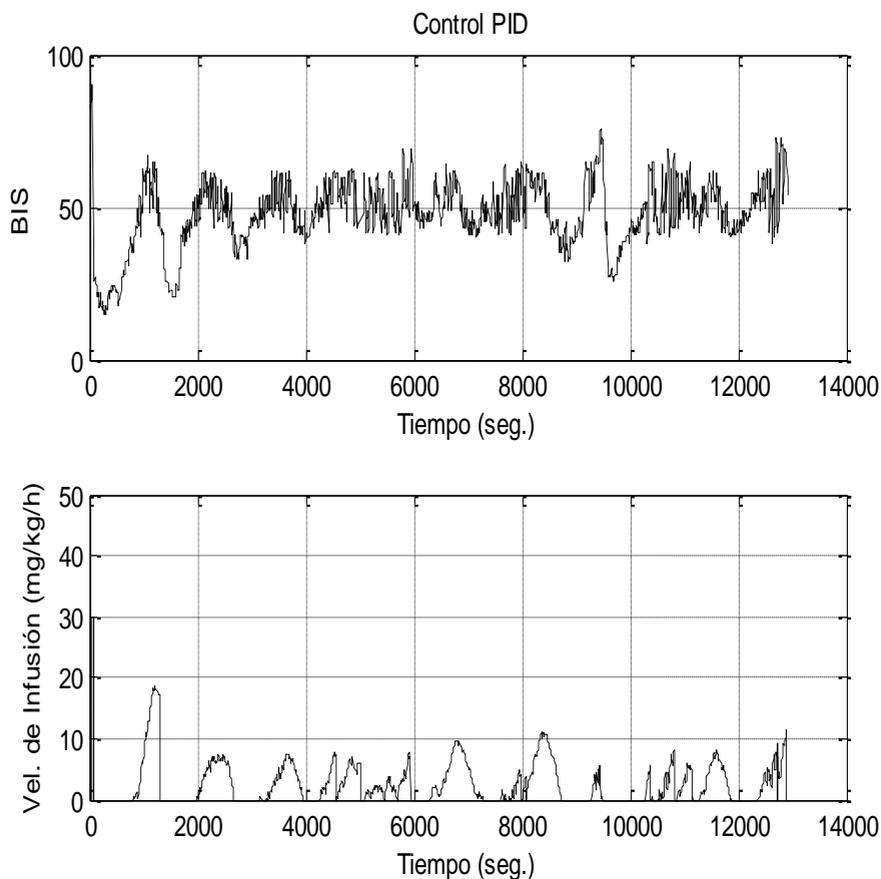
4.5.2 EVOLUCIÓN DEL BIS

En el GM, al observar conjuntamente las gráficas de la evolución del BIS de todos los pacientes durante el mantenimiento anestésico, se pudo apreciar un comportamiento irregular, con mayor variabilidad que los pacientes bajo control automático. Se alternaban periodos de un exceso de profundidad hipnótica más o menos prolongados, con elevaciones bruscas del BIS que eran corregidas por la acción del anestesiólogo. No fue posible identificar tendencias generales repetibles en la mayoría de los pacientes. Este grupo presentó globalmente un peor control del BIS que los otros 2 grupos.

En el GPI se observó en 4 casos, un cierto grado de oscilación alrededor del valor diana del BIS, con valores del BIS que variaban entre 35 y 60, lo que sugiere que los parámetros PI necesitaban un ajuste más preciso. Sin embargo, incluso en esos casos, el sistema mostró su eficacia, proporcionando unas condiciones anestésicas satisfactorias. El controlador también era capaz de reaccionar y controlar cualquier modificación que eventualmente aumentara el BIS fuera del rango adecuado para la anestesia general (40-60) durante la cirugía.

La tendencia observada en algunos casos realizados con el controlador PI a presentar oscilaciones, fundamentó la hipótesis de que un predictor de Smith añadido al controlador PI, sería capaz de disminuir las oscilaciones del sistema. En la figura 50 se aprecia un ejemplo de oscilación del BIS alrededor del valor diana después de un valor postinducción cercano a 20.

FIGURA 50. OSCILACIONES EN UNA PACIENTE PERTENECIENTE AL GRUPO PI

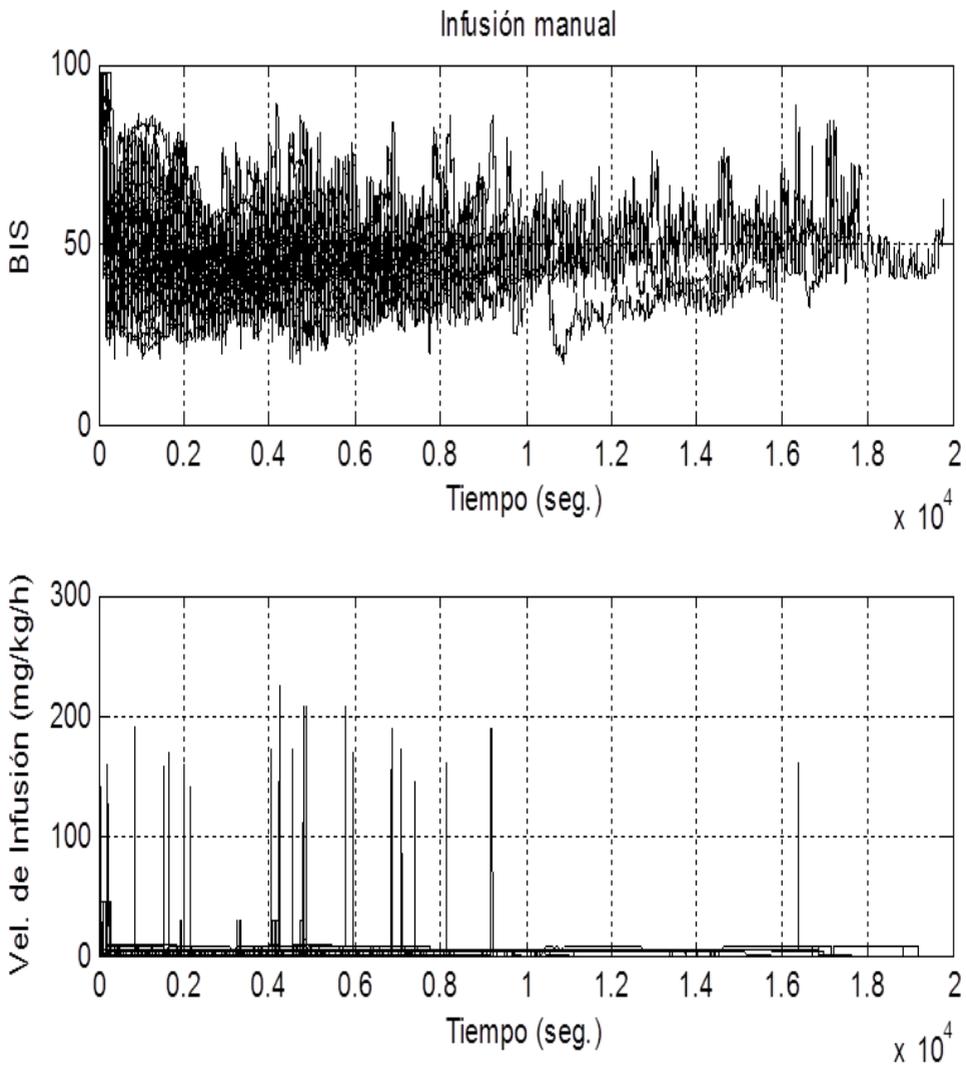


En los siguientes gráficos se representa la evolución del BIS durante el tiempo de registro, incluyendo de forma agrupada todos los casos de cada uno de los 3 grupos. Podemos observar que el BIS permanece la mayor parte del tiempo en el rango deseado con valores de desplazamiento aceptables.

4. RESULTADOS

En la figura 51 se presenta la evolución del BIS y de la velocidad de infusión de propofol recopilando todos los casos individuales en el GM durante todo el periodo de registro.

FIGURA 51. EVOLUCIÓN DEL BIS Y VELOCIDAD DE INFUSIÓN DE PROPOFOL DE TODOS LOS CASOS DEL GRUPO MANUAL.



En la figura 52 se representa la evolución del BIS y en la figura 53, la velocidad de infusión de propofol en todos los casos individuales del GPI. Obsérvese que hay casos en los que el paciente permanece más de 4 horas con la infusión de propofol administrada en forma automática.

FIGURA 52. EVOLUCIÓN DEL BIS EN TODOS LOS PACIENTES DEL GRUPO PI.

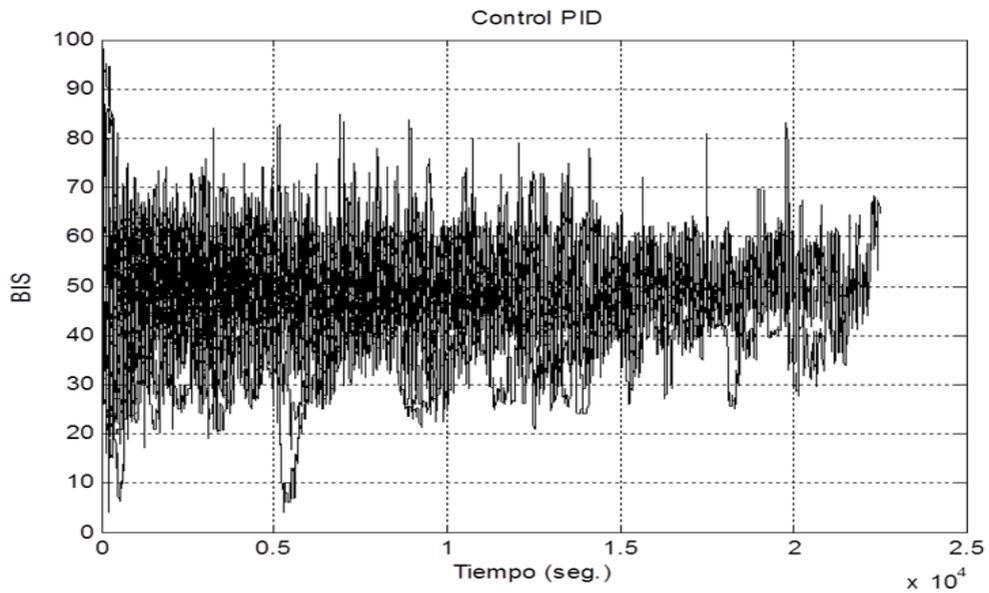
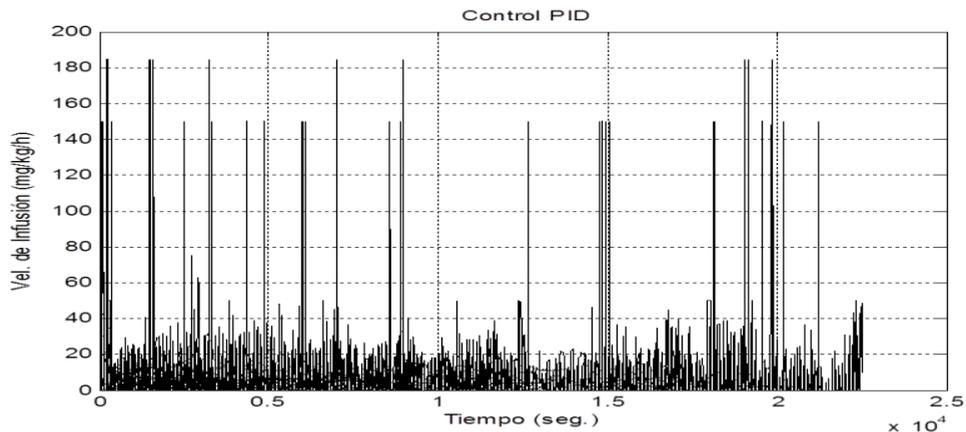


FIGURA 53. VELOCIDAD DE INFUSIÓN DE PROPOFOL EN TODOS LOS CASOS DEL GRUPO PI.



4. RESULTADOS

En La figura 54 se representa la evolución del BIS en todos los pacientes pertenecientes al grupo GPI+Smith y en la figura 55, la velocidad de infusión de propofol en todos los pacientes pertenecientes a dicho grupo. Se puede apreciar visualmente que los valores de BIS de estos pacientes se ajustan mejor a la banda 40-60 de BIS, que los grupos GM y GPI.

FIGURA 54. EVOLUCIÓN DEL BIS EN TODOS LOS PACIENTES DEL GRUPO PI+SMITH.

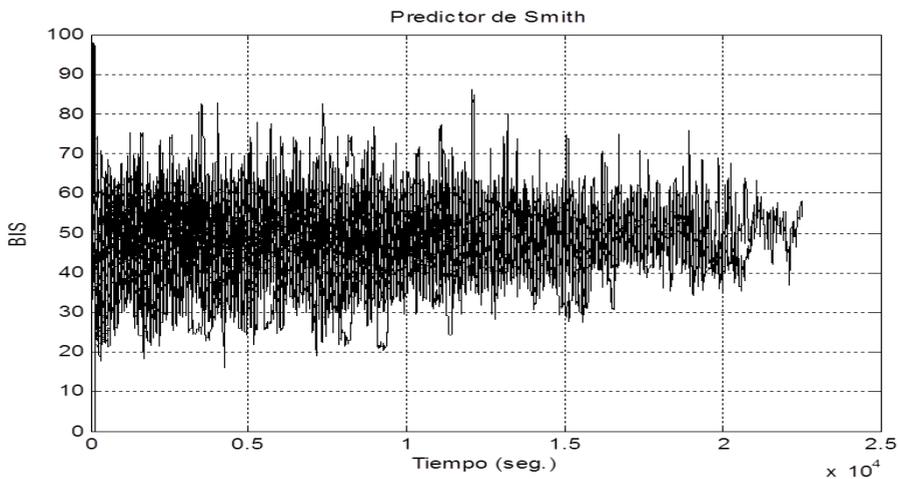
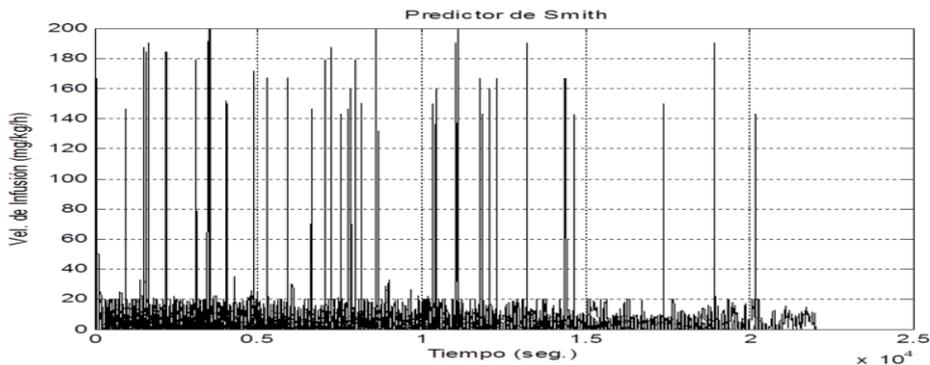


FIGURA 55. VELOCIDAD DE INFUSIÓN DE PROPOFOL EN TODOS LOS CASOS DEL GRUPO PI+SMITH.



No se registraron episodios de supresión total en el EEG registrado en el monitor de BIS atribuibles a una potencial sobredosificación de propofol provocada por el controlador. El módulo de seguridad implementado detuvo la infusión de propofol evitando que se produjera esta situación.

4.5.3 RENDIMIENTO DEL SISTEMA DE CONTROL SOBRE EL BIS

En un primer análisis, se estimó la bondad del control que se mantuvo sobre la variable BIS, tanto del grupo con control manual, como de los dos grupos con lazo cerrado. Para ello, se calculó el porcentaje de tiempo del total de cada registro intraoperatorio, en el que el valor del BIS se mantuvo dentro de una serie de rangos alrededor del valor diana elegido en el estudio, que fue de 50 en todos los casos. Se presentan en la tabla 5, los datos del porcentaje de tiempo de la señal, en nuestro caso el BIS, dentro de cada intervalo o banda.

TABLA 5. RENDIMIENTO DE CONTROLADOR EN BANDAS.

	GM	GPI	GPI+Smith	Sign
Banda 10	29,58 ± 14,27	42,9 ± 4.87*	46,9 ± 10,62 †	<0,001
Banda 15	41,25 ± 16,53	57,37 ± 6,53*	61,3 ± 11,75 †	<0,001
Banda 20	61,22 ± 15,18	73,7 ± 14,61 *	78,12 ± 10,64†	<0,01
Banda 25	66,78 ± 16,21	83,02 ± 11,72 *	84,48 ± 9,6 †	<0,001
Banda > 65	5,41 ± 6,84	1,72 ± 1,65 *	1.34 ± 1,07 †	<0,001
Banda < 40	27,15 ± 17,0	13,06 ± 10,52*	13,89 ± 9,11†	<0,001

GM: grupo manual, GPI: grupo con control PI, GPI+Smith: grupo con predictor de Smith. Los datos se presentan como media ± desviación estándar.

* Diferencia estadísticamente significativa entre GM y GPI

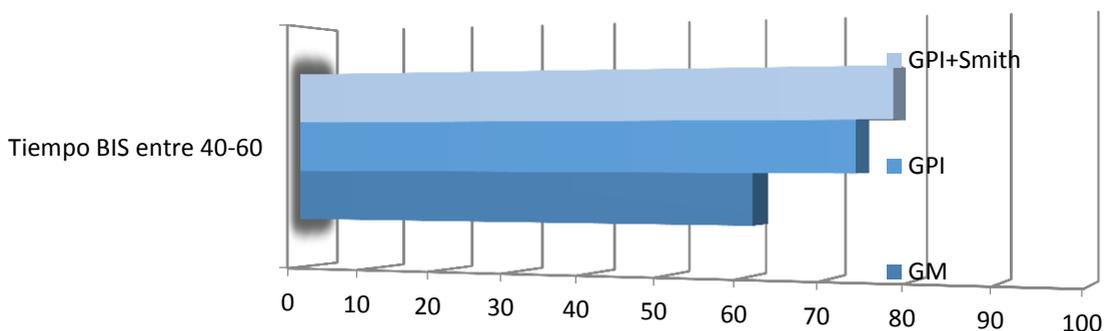
† Diferencia estadísticamente significativa entre GM y GPI+Smith

4. RESULTADOS

La banda 10 expresa el porcentaje de tiempo que está el BIS dentro de los valores 50 ± 5 , es decir entre 45 y 55. La banda 15 se corresponde con el porcentaje de tiempo que el BIS se mantuvo entre los valores de 57,5 y 42,5.

La banda 20 se corresponde con el porcentaje de tiempo que el BIS se mantuvo entre 40 y 60 y es la que tiene mayor trascendencia a nivel clínico, al ser el nivel de hipnosis recomendado por los fabricantes que patentaron el BIS. La banda 20 en cada grupo se representa en la figura 56. La banda 25 se corresponde con el porcentaje de tiempo que el BIS se mantuvo entre 62,5 y 37,5.

FIGURA 56. MEDIAS DEL PORCENTAJE DE TIEMPO TOTAL EN EL QUE EL BIS SE MANTUVO ENTRE 40 Y 60.



La banda > 65 se corresponde con el porcentaje de tiempo que el BIS se mantuvo con valores mayores de 65 durante el tiempo de registro. Resultó significativa la diferencia entre los 2 grupos con control automático con respecto al GM, posiblemente por la incorporación del módulo de seguridad que llevaba incorporado el sistema en lazo cerrado. La banda < 40 se corresponde con el porcentaje de tiempo que el BIS se mantuvo con valores inferiores a este valor, siendo significativamente menor el tiempo de nivel

anestésico demasiado profundo en los 2 grupos con control automático, que en el GM.

En general se objetivó un mejor comportamiento, que resultó estadísticamente significativo, en los 2 grupos con control automático en todas las bandas comparado con el GM, que representa a la práctica estándar de la anestésica intravenosa, el cual presentó un comportamiento general más irregular. Considerando globalmente las variables que miden el tiempo de ajuste del BIS dentro de unos límites determinados, cuando se incorporó el predictor de Smith al PI, se obtuvo un mejor comportamiento del controlador, que cuando se había aplicado únicamente el controlador PI (GPI). Sin embargo, estas diferencias no llegaron a ser significativas

4.5.4 ANÁLISIS DEL ERROR DE RENDIMIENTO DEL CONTROLADOR

Se pretende que la fiabilidad de un control automático sea al menos la mitad de la variabilidad biológica, que está estimada en un 60-80%. La evaluación del controlador se ha basado en el análisis del error de rendimiento (PE).

$$PE = (BIS_{med} - BIS_{diana}) / BIS_{diana} \times 100 \quad (33)$$

donde BIS_{med} = valor de BIS medido o real y BIS_{diana} = valor de BIS prefijado.

El MDPE (Median Performance Error) es el valor de la mediana del error de rendimiento entre todas las muestras y mide el sesgo. Nos muestra la dirección de los errores de rendimiento. El signo de la tendencia del error en porcentaje, señala infra o sobrepasamiento respecto al valor diana. Se considera aceptable si está dentro de un +/- 10-20%. El análisis del MDPE de todos los pacientes del estudio, tanto los del GM, como los del control automático se mantuvieron en valores < 10% y con valores negativos, indicando valores de BIS algo inferiores al valor BIS diana. Como se observa en la tabla 6, el MDPE presentó diferencias estadísticamente significativas entre el GM, que presentó un sesgo negativo de -10 ± 9.01 y los 2 grupos de control

4. RESULTADOS

automático con valores de -2.5 ± 5.15 (GPI) y -2.22 ± 5.24 (GPI+Smith), sin que se observaran diferencias significativas entre éstos últimos.

El MDPEA es la mediana del error de rendimiento absoluto. Da información de la magnitud del error representativo de las diferencias entre lo deseado y lo realmente medido. Mide la inexactitud en porcentaje. Se considera aceptable que esté entre un 20-30%. Todos los pacientes estudiados tuvieron un MDPEA inferior a 20%. El MDPEA analizado obtuvo diferencia significativa entre el GM (16.58 ± 4.78) y los 2 grupos de control automático GPI (12.12 ± 13.79) y GPI+Smith (11.2 ± 2.96), siendo esta diferencia estadísticamente significativa con respecto a los 2 grupos de control automático. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar entre sí los grupos PI y PI+ Smith.

TABLA 6. ANÁLISIS DEL RENDIMIENTO DEL CONTROLADOR.

	GM n=29	GPI n=30	GPI+Smith n=25	Sign
MDPE	$-10 \pm 9,15$	$-2,5 \pm 5,15$ *	$-2,22 \pm 5,24$ †	<0,001
MDPEA	$16,58 \pm 4,78$	$12,12 \pm 13,79$ *	$11,2 \pm 2,96$ †	<0,001
WOBBLE	$10,61 \pm 3,14$	$11,26 \pm 3,6$	$10,18 \pm 2,97$	0,619
OFFSET	$-3,89 \pm 4,78$	$-1,12 \pm 2,52$ *	$-1,43 \pm 2,23$ †	0,015
Global score	$50,19 \pm 25,78$	$34,92 \pm 17,43$ *	$28,9 \pm 12,43$ †	<0,001

GM: grupo manual, GPI: grupo con control PI, GPI+Smith: grupo con predictor de Smith. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar.

* Diferencia estadísticamente significativa entre GM y GPI.

† Diferencia estadísticamente significativa entre GM y GPI+Smith.

La oscilación, también llamada *wobble*, se utiliza para evaluar la variabilidad del error. A menor oscilación mayor estabilidad del control. Se define como la desviación media absoluta entre la diferencia entre PE y MDPE. $WOBBLER = \text{mediana} (| PE - MDPE |)$. Como se puede apreciar en la tabla 6, en los 3 grupos fue muy similar, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Analizando el offset del BIS, se objetivó una diferencia significativa entre los 2 grupos de control automático, GPI (-1.12 ± 2.52) y GPI+Smith (-1.43 ± 2.23), con respecto al GM (-3.89 ± 4.78). En la tabla 6 se detallan los resultados del análisis del error de rendimiento de los 3 grupos de estudio.

La comparación entre grupos se evaluó también mediante el cálculo de una puntuación global, el global score. Este parámetro caracteriza el comportamiento general del controlador, incluyendo el porcentaje tiempo de anestesia adecuada, definida como valor de BIS entre 40 y 60, la mediana del error absoluto (MDPEA) y el WOBBLER. Valores inferiores de global score representaban un mejor rendimiento del sistema, implican que tiene un MDAPE y oscilación menores y una mayor proporción de tiempo de BIS en la banda 20. El global score fue significativamente mejor, obteniendo un valor inferior en los dos grupos de control automático, $34,92 \pm 17,43$ (GPI) y de $28,9 \pm 12,43$ (GPI+Smith) que en los pacientes sujetos a control manual (GM), que obtuvieron un valor de $50,9 \pm 25,78$. Sin embargo, aunque fue mejor en el grupo de PI+ Smith, no se evidenció diferencia significativa entre los 2 grupos de control en lazo cerrado, GPI y GPI +Smith.

4.5.5 TIPO DE CIRUGÍA Y DURACIÓN

Las intervenciones quirúrgicas realizadas a los los pacientes incluidos en en el estudio fueron similares. No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos, resultando que los pacientes fueron intervenidos con una mayor frecuencia de cirugía general y digestiva, el resto fueron sometidos a procedimientos ginecológicos o urológicos. Se recogen en la tabla 7 el tipo de intervención quirúrgica y los tiempos medios de registro de cada grupo.

La duración media de la de las intervenciones quirúrgicas, y por tanto del tiempo de registro de control automático fue mayor en el grupo de PI+ Smith,

4. RESULTADOS

superando las 3 h de media ($184,6 \pm 92,3$ minutos) comparando con los otros 2 grupos, además esta diferencia fue estadísticamente significativa con respecto al GM, que tuvo una duración media más corta ($125,5 \pm 67,3$ minutos).

TABLA 7. TIPOS DE CIRUGÍA Y DURACIÓN.

	GM n=29	GPI n=30	GPI+Smith n=25	Sign
C. General	26	25	22	
Urología	1	3	1	
Ginecología	2	2	2	
T de registro (min)	$125,5 \pm 67,3$	$162,4 \pm 10,4$	$184,6 \pm 92,3$ †	0,009

Cirugía General (G. General). GM: grupo manual, GPI: grupo con control PI, GPI+Smith: grupo con predictor de Smith. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar.

† Diferencia estadísticamente significativa entre G control y GPI+Smith.

T de registro: tiempo de registro de la intervención quirúrgica.

4.5.6 TIEMPO DE EDUCIÓN ANESTÉSICA

Como se refleja en la tabla 8, el tiempo que transcurrió desde que se detuvieron las perfusiones de propofol y remifentanilo justo al finalizar la cirugía, hasta apertura ojos a la orden, fue en el grupo PI+Smith de 6 ± 2.7 min, que resultó ser menor y estadísticamente significativo comparado con el GM, que fue de 9.13 ± 4.93 min. El grupo PI necesitó 7.5 ± 0.82 min de media hasta la apertura ocular. No se encontraron diferencias entre los 2 grupos con control automático en cuanto al tiempo hasta la apertura de ojos.

Con respecto al tiempo de extubación, no se presentaron diferencias en las medias de los tiempos en ninguno de los 3 grupos. Siendo extubados prácticamente todos los pacientes entre 30 y 45 s después de que abrieran los ojos a la orden.

TABLA 8. TIEMPOS DE EDUCIÓN ANESTÉSICA.

	GM	GPI	GPI + Smith	Sign
T ojos	548 ± 293,3	450 ± 52	359,6 ± 164,5 †	0,024
T extubación	596,7 ± 301,1	483,6 ± 42,5	422,4 ± 16,4 †	0,053

GM: grupo manual, GPI: grupo con control PI, GPI+Smith: grupo con predictor de Smith. Los datos se presentan como media ± desviación estándar.

† Diferencia estadísticamente significativa entre GM y GPI+ Smith.

T ojos: tiempo apertura ojos (s).

T extubación: tiempo de extubación (s).

4.5.7 DOSIS MEDIA DE PROPOFOL Y REMIFENTANILO

Una vez restada la dosis de inducción de 2 mg kg^{-1} , a la cantidad total de propofol registrado por totalizador incluido en el programa informático, se calculó la media de propofol administrado normalizado en cada paciente y en cada grupo durante el tiempo de mantenimiento anestésico. El propofol requerido fue muy similar en el GM y en el GPI; sin embargo, sí que fue significativamente menor la dosis media del GPI+Smith comparado con el GPI. Lo cual puede tener relación con un ajuste más fino del control automático que también se correlacionó con un tiempo mayor en la banda 10 del BIS. La tabla 9 recoge los datos de las dosis medias de propofol en cada grupo de estudio.

TABLA 9. DOSIS MEDIA Y DE PROPOFOL EN LOS 3 GRUPOS.

	GM	GPI	GPI+Smith	Sign
Propofol $\text{mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$	4,18 ± 1,39	4,89 ± 1,6	3,51 ± 1,19 †	<0,05

4. RESULTADOS

Propofol $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$	$0,072 \pm 0,019$	$0,081 \pm 0,026$	$0,058 \pm 0,019 \ddagger$	$<0,05$
--	-------------------	-------------------	----------------------------	---------

GM: grupo manual, GPI: grupo con control PI, GPI+Smith: grupo con predictor de Smith. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar.

\ddagger = Diferencia estadísticamente significativa comparando PI con PID Smith.

Los límites inferiores y superiores de la velocidad de infusión del remifentanilo fijados en el protocolo clínico, se establecieron en 0,15 y 0,35 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. No fue preciso superar en ningún paciente del estudio dichos límites. No se encontraron diferencias significativas entre las dosis de remifentanilo utilizadas entre los 3 grupos.

En el GM no fue preciso modificar la velocidad de infusión de remifentanilo durante el estudio. La dosis normalizada administrada remifentanilo fue de $0,25 \pm 0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$.

En el GPI, la dosis normalizada administrada remifentanilo fue de $0,23 \pm 0,81 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. En un caso de este grupo, se redujo la velocidad de infusión a $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ por los menores requerimientos de analgesia debido al tipo de intervención. En el resto se mantuvo sin modificar a una velocidad fija de $0,25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$.

El remifentanilo en el GPI+Smith se incrementó puntualmente en 2 pacientes a $0,30 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, en el resto no se modificó. La dosis normalizada administrada remifentanilo fue de $0,28 \pm 0,73 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Las pequeñas diferencias en la media del consumo de opioides, no explican el mejor comportamiento de este grupo por la potencial interacción entre propofol y remifentanilo.

4.5.8 OTRAS VARIABLES

4.5.8.1 FRECUENCIA CARDIACA Y PRESIÓN ARTERIAL

Los parámetros cardiovasculares como la frecuencia cardíaca y presión arterial se mantuvieron estables (dentro de un rango de $\pm 20\%$ del valor basal) durante el control de lazo cerrado. El comportamiento global de los pacientes

del GPI+Smith fue el más estable, sin presentar episodios de hipotensión ningún paciente.

En el GM se produjeron 3 episodios de hipotensión (3/29) a los que se aplicó el protocolo previsto. Si se registraba un episodio de hipotensión, la actuación consistía en un aumento en la velocidad de infusión de la solución salina al 0.9% y un bolo de efedrina de 10 mg.

La evolución fue sin incidentes a lo largo del período de control automático en todos los casos del GPI, excepto en un paciente (1/30), en el que se actuó según el protocolo del estudio para el manejo de un episodio de hipotensión. Ningún paciente precisó una reducción de la velocidad de infusión de remifentanilo por esta razón.

No se registraron episodios de bradicardia, determinada por 40 o menos latidos por minuto en nuestro estudio. Esto podría explicarse porque todos los pacientes incluidos tenían una clasificación ASA I / II, siendo la estabilidad hemodinámica más común en esta población.

4.5.8.2 OTRAS COMPLICACIONES

Aunque este trabajo no se diseñó para evaluar la incidencia de despertar intraoperatorio. Es preciso destacar que, no se detectó en la entrevista dirigida realizada a los pacientes llevada a cabo en la unidad de recuperación postanestésica, ningún caso de despertar intraoperatorio en los 84 pacientes de los 3 grupos.

Una vez finalizadas las pruebas iniciales de la fase de ajuste del controlador PI, en la fase del estudio clínico, no se produjeron incidentes o eventos inesperados que obligaran a interrumpir la administración automática de propofol por errores del funcionamiento del software o hardware durante el transcurso del mantenimiento anestésico.

Discusión

5. DISCUSIÓN

5.1 Descripción del problema y aportaciones de la tesis

La administración de anestésicos intravenosos siguiendo los modelos FC en lazo abierto, es la técnica usada asiduamente en la práctica clínica. Se calcula la dosis de fármaco necesaria ayudándose de la Farmacología y de las recomendaciones recogidas en la ficha técnica. Los anestesiólogos, incluso sin hacerlo de una forma consciente, utilizan constantemente el control y la realimentación. El médico actúa de controlador, proporcionando una acción de control, en un intento de anticiparse al efecto esperado de una determinada perturbación.

El uso de realimentación en el sistema formado por el binomio paciente-automatismo, monitorizando el efecto clínico, puede superar la variabilidad intra e interindividual, la limitación de modelos imperfectos y optimizar la respuesta a un estímulo quirúrgico impredecible. Con la intención de desarrollar una herramienta de ayuda al anestesiólogo en el control de la hipnosis, surge la propuesta de estudio que fundamenta esta tesis.

El trabajo que presentamos se centra en el control de la profundidad hipnótica y no se tiene en cuenta la regulación de las otras variables. Concretamente se enfoca en administración intravenosa de propofol durante la anestesia general. Sin embargo, tanto las técnicas de modelado como las de control son fácilmente extrapolables a la anestesia con anestésicos inhalatorios. Así pues, puede formularse el problema de control de hipnosis, como el abordar el proceso de llevar y mantener el valor de BIS en torno a un valor objetivo, rechazando las perturbaciones a las que el paciente es sometido durante la intervención. Entendiendo por perturbaciones cualquier circunstancia ordinaria o extraordinaria de diverso tipo, que pueda afectar el estado de estabilidad deseable del paciente durante una intervención quirúrgica. Coincidimos con autores como Liu (Liu et al. 2011) en que un sistema automático de control bien diseñado proporcionará una menor variabilidad en los efectos clínicos, que la se obtendría por ajustes manuales realizada por un anestesiólogo.

5. DISCUSIÓN

Un concepto clave en el diseño de un controlador es la robustez. Se requiere encontrar un equilibrio entre rendimiento y robustez. La robustez se traduce en el esfuerzo por garantizar una estabilidad y un mínimo rendimiento a pesar de las incertidumbres esperables que afecten a la variable que realimenta el sistema, al modelo y al paciente concreto.

En este estudio se describe la totalidad del proceso, desde la obtención de un modelo matemático, pasando por el modelado del controlador, fase de ajuste del mismo y aplicación clínica de un sistema de lazo cerrado para la infusión continua de propofol controlando su efecto con un monitor de actividad cerebral. Las dosis de propofol fueron determinadas de forma automática con la realimentación de la señal procedente de un monitor, en nuestro caso el BIS, que medía el efecto del fármaco.

Una de las originalidades de este estudio, es que se propuso un método para ajustar los parámetros del controlador PI, con un procedimiento basado en técnicas de simulación, utilizando un modelo obtenido de pacientes reales. Este es uno de los pasos críticos para optimizar el ajuste. Es una de las escasas aportaciones con casos clínicos que ha implementado un controlador PI en un sistema de lazo cerrado para titular la administración de propofol guiado por el BIS.

Se desarrolló y evaluó posteriormente, el rendimiento y la precisión de un sistema automático de administración de propofol en lazo cerrado con un controlador realimentado por la señal del BIS. El controlador diseñado es más simple que otras propuestas existentes y no depende, ni requiere de la utilización de modelos de PK / PD.

La aplicación de un sistema automático en lazo cerrado de infusión del propofol guiado por el BIS en casos reales, resultó técnicamente factible, obteniendo, tanto el grupo PI como en el grupo PI+Smith resultados satisfactorios desde el punto de vista clínico y de la seguridad de los pacientes. El sistema de lazo cerrado fue capaz de modular y ajustar la velocidad de infusión de propofol, para mantener el BIS cerca del valor diana durante la anestesia en intervenciones quirúrgicas programadas.

En todos los casos estudiados, el control automático fue capaz de proporcionar anestesia adecuada y el funcionamiento del lazo cerrado mostró robustez. Fue evaluado el rendimiento de dichos controladores, GPI (n=30) y GPI+Smith (n=25), en un total de 55 pacientes. El rendimiento del lazo cerrado tipo PI fue superior al control manual estándar. El controlador tipo PI + predictor de Smith, obtuvo también un rendimiento notablemente superior al control manual, mejoró en algunos aspectos al controlador PI pero sin una diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados evidenciaron que el controlador fue capaz de mantener la variable a controlar (el BIS), entre límites aceptables de sesgo y precisión, con un rendimiento comparable a otras propuestas más complejas que incluían TCI en el brazo efector. No obstante, se precisan aún más estudios para profundizar en el desarrollo de un controlador optimizado que mejore el rendimiento de un controlador tipo PI + predictor de Smith.

5.2 Automatismos en Anestesia

El control automático, que de una forma simplificada, se puede entender como un sistema realimentado, existe en muchos sistemas biológicos. La homeostasis, presente en todos los organismos vivos, no es más que la aplicación a la fisiología de un control de lazo cerrado. En la naturaleza, desde el mantenimiento de cualquier ecosistema complejo del planeta hasta la supervivencia de una célula individual, la realimentación y el control son esenciales para mantener la vida (Iglesias et al. 2007).

Este tipo de control se aplica profusamente en el campo de la ingeniería, donde ha supuesto un importante avance en materia de seguridad. Los automatismos suponen una herramienta facilitadora de primer orden. En medicina, se puede argumentar que el estándar de calidad aumenta si la toma de decisiones es asumida por un médico en tiempo real. Sin embargo, para ajustar la velocidad de infusión de medicamentos, los sistemas de lazo cerrado resultan mucho más eficientes, superando el desempeño, a veces subóptimo, que puede tener un anestesiólogo en su trabajo.

Los automatismos tienen la ventaja teórica de mejorar la calidad del manejo anestésico, liberan al médico de tareas repetitivas y le permiten mantener un mismo grado de vigilancia durante todo el procedimiento (Struys et al. 2006). El uso de controladores en lazo cerrado puede proporcionar una dosificación óptima en el momento oportuno. La aplicación de las nuevas tecnologías fue lo que abrió el camino para la investigación de control automático y los sistemas en lazo cerrado en anestesia (Hemmerling 2009).

Los sistemas de suministro automático basado en la retroalimentación de diferentes señales pueden reducir las fases de control inadecuado durante la práctica rutinaria (Struys et al. 2001). Un controlador automático es capaz de realizar en un entorno con interacciones dinámicas, una frecuencia de ajustes mucho mayor por unidad de tiempo que un médico. La propiedad fundamental de la realimentación es que se reduce la sensibilidad de un sistema a las perturbaciones externas.

Es importante señalar que el sistema de control de lazo cerrado propuesto está diseñado como una herramienta para ayudar al anestesiólogo durante el proceso anestésico. Los monitores tienen limitaciones técnicas conocidas. Los datos del BIS, como los provenientes de cualquier otro monitor, deben ser interpretados por un observador experto en un contexto clínico concreto. El médico especialista va a ser siempre el responsable de supervisar todo el proceso y decidir si la información que está recibiendo es compatible y se corresponde con el estado clínico del paciente.

5.3 Elección de un controlador PID

El mundo de la ingeniería de control aporta diversas estrategias para el control automático de procesos aplicables al control de hipnosis. En la Introducción se revisan diversas estrategias de control. De todas ellas, una de las más ampliamente utilizadas es el control proporcional, integral y derivativo (PID). Si se elimina la acción derivativa, se denomina proporcional integral (PI). Este ha sido el tipo de controlador elegido para implementarlo en el lazo cerrado de nuestro estudio. Un beneficio teórico de un controlador PID se basa en el hecho de que se usan únicamente medidas del error de la señal

para calcular la respuesta del sistema, en el caso que nos interesa, la velocidad de infusión de propofol.

El controlador PID es bien conocido y ha sido profusamente utilizado en la ingeniería aplicada a la industria. Funciona con una fiabilidad razonable en una gran variedad de situaciones. La actuación en función de la señal de error proporciona una realimentación que permite obtener un comportamiento satisfactorio del sistema a pesar de que actúen perturbaciones e incertidumbres sobre el modelo. Existen reglas heurísticas que permiten obtener los parámetros del controlador PID. Con estas reglas es posible un ajuste del controlador sin disponer de un extenso conocimiento teórico de control automático.

La estructura de un controlador PID ha demostrado empíricamente suficiente flexibilidad para dar resultados satisfactorios en muchas aplicaciones (Alamo 2001). Esto obedece a que aporta una serie de ventajas, suponiendo una estrategia relativamente simple con desempeño satisfactorio en la mayoría de áreas de control automático.(Alamo 2001)

El uso de algoritmos PID en lazo cerrado en anestesia con propofol ha sido descrito en diferentes estudios como una estrategia factible para la regulación de la hipnosis que puede mejorar el comportamiento de los sistemas TCI convencionales en lazo abierto (Absalom, Kenny 2003), (Liu et al. 2006), (Struys et al. 2001)(Absalom, Kenny 2003, Liu et al. 2006, Liu et al. 2006, Struys et al. 2001).

La mayoría de los estudios publicados que utilizaron sistemas de control de lazo cerrado, combinan un controlador PID con TCI en el brazo actuador. El PID calcula el valor apropiado de C_p o C_e para que se mantenga el BIS dentro lo más cerca posible del valor diana predefinido. Sin embargo, hemos elegido otra alternativa en esta tesis y el controlador propuesto, no combina un PI con TCI.

5.4 Monitor del BIS

5.4.1. ELECCIÓN DEL BIS COMO VARIABLE PARA MONITORIZAR LA HIPNOSIS

5. DISCUSIÓN

Un aspecto relevante en el control automático de señales, es que la efectividad y el rendimiento de cualquier controlador, dependen enormemente de la precisión de la señal utilizada en la vía de realimentación. En la eficiencia de un sistema de lazo cerrado, la exactitud y la validez de la variable controlada es muy importante, ya que sin una realimentación correcta, el controlador no puede responder adecuadamente a los cambios que producen en el sistema (Rinehart et al. 2012).

Las señales estocásticas son aquellas cuyo valor futuro no se puede predecir con exactitud, por tanto, su comportamiento en el futuro no es totalmente previsible. El EEG es un ejemplo de señal estocástica. Se puede establecer una función de probabilidad de distribución de amplitudes observadas en la señal (McEwen and Anderson 1975). Cuando se aumenta la dosis de los anestésicos, se producen cambios en el EEG. De forma característica, el EEG pasaba de un estado de alta frecuencia y baja amplitud en estado de alerta y consciente, a otro de gran amplitud y frecuencia baja cuando un paciente estaba profundamente anestesiado. Las propiedades del EEG se correlacionan bien con la profundidad del estado hipnótico (Liu, Singh & White 1997).

Se investigó (Alkire 1998) la correlación entre la tasa metabólica cerebral, sedación y BIS con tomografía de emisión de positrones, encontrando que la magnitud de los cambios inducidos por los anestésicos en el EEG, eran paralelos a la reducción en el metabolismo cerebral global. La reducción de la actividad metabólica era dosis-dependiente de forma lineal.

El monitor del BIS analiza y procesa el EEG, siendo en la actualidad, con diferencia, el monitor de hipnosis o actividad cerebral más extensamente estudiado. Forma parte del equipamiento estándar de monitorización intraoperatoria de los quirófanos modernos. No obstante, se dispone en el mercado de diversos monitores de EEG procesado, cada uno tiene unas características específicas. Entre otros, los que han sido más utilizados son los siguientes: el monitor de potenciales evocados auditivos de latencia media MLAEP (A-Line AEP monitor Danmeter, Odense Dinamarca) (Thornton et al. 1989); la Entropía (GE Healthcare, Helsinki, Finlandia), basada en el aumento en la regularidad de las señales del EEG producida por la anestesia, aporta dos variables, entropía de estado y entropía de respuesta (Viertio-Oja et al. 2004);

el Narcotrend (MonitorTechnik, Bad Bransdtet, Alemania) derivado de la clasificación visual de patrones de EEG de distintas fases del sueño (Kreuer et al. 2003); el Patient State Index, denominado SEDLine posteriormente con 4 canales de EEG, que genera un índice derivado de un análisis multivariado de unas bases de datos (Physiometrix Inc., North Billerica, MA, USA) (Prichep et al. 2004); el Cerebral State Index (Danmeter, Odense, Dinamarca) que analiza un canal de EEG; el monitor NeuroSENSE, que en teoría, aporta un mejor comportamiento en la captura del actividad cortical cerebral (Neurowave Systems, INC, OH, USA) (Bibian et al. 2011) o el más reciente qCON (Quantium Medical, Spain) (Jensen et al. 2014).

El BIS ha resultado mucho más fiable como indicador de la valoración del estado anestésico que variables clásicas derivadas del EEG o hemodinámicas, para predecir diferentes estado de profundidad anestésica, desde la inducción hasta la extubación en una anestesia intravenosa estándar con propofol y remifentanilo (Schmidt et al. 2004).

La Cochrane Collaboration (Punjasawadwong et al. 2014) en una de sus revisiones, aporta que la anestesia guiada por el BIS en pacientes con alto riesgo de despertar intraoperatorio, puede reducirlo en comparación con el uso de signos clínicos como guía para la profundidad anestésica. Añade que en la prevención del despertar intraoperatorio, puede ser equivalente el uso del BIS con el control de la concentración de los anestésicos inhalatorios espirados, pero el nivel de evidencia no es todavía concluyente. Entre otras ventajas del BIS se incluye que, dentro del rango recomendado, optimiza la administración de anestésicos y la recuperación postoperatoria de un plano anestésico relativamente profundo.

El NICE (National Institute for Clinical Excellence 2012) de Gran Bretaña publicó en 2012 una guía sobre monitores de profundidad de anestesia, recomendando su uso como una opción durante cualquier anestesia general en pacientes considerados de alto riesgo de resultados adversos. Esto incluye a pacientes con alto riesgo de despertar intraoperatorio y pacientes con un riesgo mayor de tener una anestesia excesivamente profunda. También recomienda su uso como opción en todos los pacientes que reciben anestesia total intravenosa. Se advierte a los profesionales que deben tener una

formación y experiencia adecuada y comprender las potenciales limitaciones de su uso en la práctica. Los pacientes que reciben AIVT no se consideran que tienen mayor riesgo de resultados adversos por la anestesia general que los que reciben anestesia inhalatoria. El uso de los monitores de hipnosis ha sido recomendado en pacientes que reciben AIVT por su coste-efectividad y porque no es posible medir, como en la anestesia inhalatoria, la concentración final espirada.

El empleo del BIS está cada vez más recomendado. Estamos convencidos, desde la evidencia científica, de que cualquier anestesia general debería contar con el uso de algún tipo de monitor de profundidad de hipnosis.

5.4.2 DESPERTAR INTRAOPERATORIO Y MONITORES DE FUNCIÓN CEREBRAL

Hay autores que proponen el uso rutinario de esta monitorización argumentando que manteniendo determinados niveles de BIS, se puede reducir la incidencia de despertar intraoperatorio. Un estudio con 56 pacientes (Kerssens et al. 2002) a los que se les daba órdenes repetidamente durante una AIVT tipo TCI con propofol y alfentanilo monitorizados con el BIS, encontró evidencia de un recuerdo explícito débil durante la anestesia con valores de BIS entre 60-70. Sugieren que la memoria postoperatoria se relaciona fuertemente con el despertar intraoperatorio, pero la naturaleza de esta relación sigue siendo poco clara. Estimaron que la incidencia de despertar está infraestimada cuando el recuerdo consciente se toma como evidencia, mientras que el uso de monitores neurofisiológicos modernos aumenta la sensibilidad para identificar a los pacientes con despertar intraoperatorio.

Existen opiniones contrarias como la de O'Connor y cols. (O'Connor et al. 2001) que realizó un potente análisis para determinar el número de pacientes que habría que incluir en un estudio para demostrar que el BIS reduce el despertar intraoperatorio y para calcular el coste de este monitor sólo para este propósito. Llegó a la conclusión de que la reducción del riesgo de despertar no está demostrada y que el coste de usarlo para esta indicación es desconocido.

El estudio B-Aware (Myles et al. 2004) fue un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico doble ciego de 2.463 pacientes, demostró una reducción del riesgo de despertar intraoperatorio del 82 % entre pacientes de alto riesgo de despertar intraoperatorio que recibieron anestesia basado en un protocolo guiado por el BIS, comparado con un grupo control, al que no se le aplicó el protocolo.

Avidan (Avidan et al. 2008) presentó un estudio, denominado B-Unaware Trial, en pacientes con alto riesgo de despertar intraoperatorio para determinar si un protocolo basado en el BIS, era mejor que otro basado en la concentración de gases anestésicos tele-espiratoria. Sus resultados no apoyan la monitorización rutinaria del BIS como parte de la práctica habitual. Evaluaron 967 pacientes del grupo monitorizado con el BIS y 974 del grupo con medida de la concentración de inhalatorios. Se confirmaron en cada grupo, 2 casos de conciencia durante la anestesia. El BIS fue mayor que 60 en un caso de despertar intraoperatorio confirmado y las concentraciones espiradas de menos de 0,7 CAM en tres casos. Algunos episodios de despertar intraoperatorio ocurrieron incluso cuando los valores de BIS y de concentraciones tele-espiratorias de gases anestésicos estaban dentro de los rangos diana. Concluyen que se no reprodujeron los resultados de estudios previos, especialmente, el ensayo El estudio B-Aware.

El mismo grupo realizó otro estudio, BAG-RECALL (Avidan et al. 2011), prospectivo, aleatorizado, ciego para el evaluador en tres centros que incluía a 6.041 pacientes en dos grupos. Uno de los grupos guiado por el BIS (con una alarma si el valor del BIS era < 40 o > 60) y el otro guiado por la concentración de sevoflurano (con una alarma si la concentración alveolar mínima era $< 0,7\%$ o $> 1,3\%$). En el grupo del BIS, detectaron 7 pacientes de 2.861 (0,24%) con despertar intraoperatorio, en comparación con 2 de 852 (0,07%) en el grupo inhalatorio. No se ha establecido la superioridad del protocolo basado en el BIS. Ellos mismos reconocen que sus resultados no pueden ser directamente extrapolados a otros protocolos con otras técnicas anestésicas o a la población general.

Otro estudio (Mashour et al. 2012) no pudo detectar en la reducción de la incidencia de despertar intraoperatorio una diferencia entre el BIS y

protocolos basados en concentración del anestésico en una población de pacientes no seleccionado. Fue interrumpido por futilidad al ser necesario muchos más pacientes. Sin embargo, mediante el análisis post hoc de los datos, sí que se demostró que un protocolo basado en la monitorización BIS redujo la incidencia de despertar intraoperatorio definitivo o posible en comparación con el manejo habitual.

5.4.3 LIMITACIONES DEL MONITOR DE BIS

El monitor elegido presenta una serie de limitaciones, esto ha sido enfatizado por parte de algunos autores. El monitor de BIS no es y no fue diseñado para ser un monitor de “conciencia” (Hemmerling et al. 2013). La conciencia es un problema muy complejo cuyos mecanismos exactos aún no han sido comprendidos plenamente.

Se ha argumentado que el BIS no tiene una interpretación fisiológica clara, debido a que se desarrolló para que actuara como un sustituto cuantitativo de un estado subjetivo. El BIS y otros índices de EEG procesado similares desarrollados con posterioridad, también de forma empírica, se basan en cambios asumidos en la complejidad de la señal de EEG al aumentar la profundidad de la anestesia, no dejan de ser aproximaciones heurísticas. Es decir, no son derivados directamente de la comprensión de los mecanismos directamente responsables del origen de la actividad dinámica del EEG. Es cierto que los cambios producidos por la anestesia pueden ser acusados de tener una sensibilidad y especificidad subóptima y cierta limitación.

Se le ha achacado al monitor de BIS que es una especie de “caja negra”, que proporciona de una forma desconocida un número. Esta idea se justifica en parte, debido a que los mecanismos fisiológicos responsables de la generación de actividad rítmica cerebral todavía no son bien conocidos. Todos los monitores que trabajan con EEG procesado conllevan una cierta arbitrariedad en sus algoritmos y tratamiento de señales. Es cierto que en el análisis del efecto de los anestésicos sobre el EEG, deja fuera a los opioides y el óxido nítrico, que no son bien detectados por estos monitores. Con la ketamina su utilidad es muy limitada.

El BIS, y esto es extensible a otros monitores de hipnosis, valora una probabilidad de una determinada profundidad anestésica (Cole, Domino 2007), más que una certeza absoluta.

El BIS recoge información local de la actividad cerebral, su sensibilidad va a depender de la ubicación de los sensores, es posible que sucedan eventos indeseables en zonas alejadas de las de registro. La información que nos proporciona es básicamente de la acción anestésica en el lóbulo frontal y prefrontal y de las interacciones con actividad eléctrica originada en otras áreas.

La mayoría de las aportaciones al control de la hipnosis en lazo cerrado encontradas en la bibliografía se basan en la señal del BIS. Se considera un índice adecuado para la realimentación del control de los efectos del propofol (Struys et al 2001), (Absalom et al 2002), (Absalom and Kenny 2003), (Hemmerling et al. 2013), (Liu et al. 2006), (Liu et al 2001), (Hemmerling et al. 2010), (Janda et al. 2011), (Liu et al. 2012), (Liu et al. 2015) y este es uno de los motivos de su elección en nuestro trabajo.

Si bien la tecnología actual nos ha proporcionado monitores razonablemente fiables del nivel de hipnosis, es pertinente destacar que, un monitor nunca debe reemplazar la vigilancia por parte del anestesiólogo del estado neurológico, signos clínicos y constantes vitales de todo paciente bajo anestesia general. El confiar únicamente en los valores de cualquier monitorización, puede producir una sensación de falsa seguridad, que incluso está desaconsejada por los fabricantes de dichos aparatos (Kelley 2010). Sirva de ejemplo que la función neurológica se vuelve anormal con la reducción del flujo sanguíneo cerebral, pero esto sucede con valores de flujo mayores que las que causan una alteración detectable por los monitores electrofisiológicos (Sloan T.B. 2004). Un examen clínico puede en ocasiones, ser más sensible que un dato aislado de un monitor. De todas maneras, conociendo y asumiendo las limitaciones de esta monitorización, durante el funcionamiento de la aplicación informática objeto de esta tesis, siempre ha estado supervisado todo el proceso anestésico por un anestesiólogo.

5.5 Controversia sobre valores bajos de BIS y mortalidad

5. DISCUSIÓN

Se ha apuntado que diversos aspectos del manejo anestésico intraoperatorio puede tener consecuencias relevantes a medio o largo plazo. Existen estudios que analizaron los valores del BIS durante el periodo intraoperatorio y refieren que existe una correlación entre una mayor sensibilidad cerebral a los anestésicos y una mayor mortalidad. Por ejemplo, los episodios con valores de presión arterial media (PAM) baja intraoperatoria y los niveles profundos de hipnosis pueden estar asociados con mayor mortalidad (Monk et al. 2005). Sin embargo, se hizo patente una débil correlación de la profundidad anestésica en comparación con la patología asociada de los pacientes, la clasificación de la ASA y estudio de extensión tumoral en el momento la cirugía.

El porcentaje de tiempo acumulado durante la cirugía con valores de BIS <40 se ha asociado con peores resultados en los ancianos en cuanto a mortalidad (Leslie et al. 2010). La combinación de baja PAM intraoperatoria, niveles de BIS bajos y bajos requerimientos de anestésicos inhalatorios (una “triple L”), puede estar asociada especialmente con malos resultados en cuanto a aumento de estancia hospitalaria y mortalidad (Sessler et al. 2012). Curiosamente, los pacientes con valores más bajos de BIS y que tuvieron mayor mortalidad, también recibieron menores dosis de anestésicos. Lo que ocurre, es que no está claro si un valor de un BIS muy bajo es un mediador o un marcador de una mayor mortalidad subsecuente. Hay teorías que intentan justificar estos peores resultados por una reducción del flujo sanguíneo cerebral y de otros órganos que también secundariamente ocasionaría un mayor descenso del BIS (Leslie et al. 2011).

Muchos de estos estudios tienen como limitación que no se mantuvo un nivel del efecto hipnótico constante, incluso cuando venía definido por el protocolo clínico del estudio. Posiblemente, tampoco sea tan sencillo realizar un ajuste manual del efecto de los anestésicos en pacientes con un comportamiento hemodinámico lábil. Esto ofrece una oportunidad para estudiar el impacto y los resultados clínicos de la utilización de control en lazo cerrado.

La hipotensión intraoperatoria y la posible toxicidad tisular de los anestésicos debería evitarse probablemente reduciendo las dosis de los mismos. Cuando se titula la dosificación de los anestésicos usando el monitor de BIS, los pacientes generalmente reciben menor dosis de hipnóticos. Si esto se traduce

finalmente en una reducción de la morbilidad o mortalidad sigue siendo un tema en discusión, pero existen trabajos que apuntan en esa dirección.

De todo lo anterior, se puede afirmar que el uso por protocolo del monitor del BIS en todos los pacientes aumenta la seguridad en el manejo anestésico intraoperatorio.

5.6 Remifentanilo y su efecto sobre el BIS

Los opioides en general, ejercen un efecto complejo sobre del EEG, sus efectos hipnóticos son relativamente débiles, si bien las dosis altas de opioides producen inconsciencia (Bowdle and Ward 1989). Dosis de opioides menores tienen efectos relativamente débiles sobre el EEG, pero las dosis mayores producen una desaceleración del EEG. Los cambios en el EEG aparecen de forma gradual, siguiendo paralelamente los incrementos en la concentración plasmática del opiáceo que se esté infundiendo hasta lograr el máximo efecto.

El efecto sobre el BIS de la administración de opioides a las dosis habituales durante una anestesia general es considerado un aspecto controvertido. La bibliografía presenta resultados dispares en cuanto a los efectos de los opioides en el EEG frontal. Se ha apuntado que el efecto variable del remifentanilo sobre el EEG, tiene que ver con la acción predominante sobre estructuras no corticales.

Se estudió el efecto del remifentanilo sobre el BIS en anestias combinadas, regional más general en situación de equilibrio (Koitabashi et al. 2002). Primero se realizó una anestesia regional y después se administró una infusión continua de propofol hasta llegar a un BIS de 60. En este momento, se añadía una infusión de remifentanilo y se produjo una reducción de los valores del BIS dosis dependiente de cuantía modesta pero significativa. Se encontró una correlación lineal significativa entre el BIS y la concentración logarítmica de remifentanilo en el sitio de efecto. Concluyen que tiene algunas propiedades sedantes y/o hipnóticas, o que potencia el efecto hipnótico de propofol. Otro trabajo (Ferreira et al. 2006) encontró que el remifentanilo en bolo ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) en una fase sin estimulación quirúrgica, durante una AIVT de propofol y

remifentanilo disminuía el BIS, siendo un efecto independiente de la intubación y estimulación quirúrgica.

Sin embargo, cuando se investigó el efecto de remifentanilo a dosis de 0,5 y 1 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ en la Cp de propofol medida por cromatografía líquida en ausencia de estimulación quirúrgica (Yufune et al. 2011), se observó un incremento de la Cp de propofol significativa después de la administración de remifentanilo, pero esto no tuvo influencia en los valores del BIS.

Estudiando dosis variables y crecientes de remifentanilo se vio que el remifentanilo no redujo las dosis de propofol, definidas por valores de BIS de 50 en pacientes sin estímulo quirúrgico (Wang et al. 2007). Desde el punto de vista clínico, el efecto hipnótico de propofol se ve potenciado por las concentraciones de distintos analgésicos opioides, pero el BIS no detecta este aumento del efecto hipnótico (Lysakowski et al. 2001).

En resumen, por un lado se ha publicado que el BIS es insensible a la adición de opioides, mientras que otros autores han encontrado una respuesta hipnótica. Se sugiere que tiene algunas propiedades sedantes hipnóticas o que lo que hace es potenciar el efecto del propofol.

El efecto sobre el EEG de los opiáceos es generalmente producido a dosis mucho más altas que las que se utilizaron en nuestro trabajo. De todas formas esta controversia pierde importancia en esta tesis, toda vez que, la influencia potencial del remifentanilo sobre el BIS es ligera en las dosis utilizadas en el estudio clínico. El efecto que pudiera tener el remifentanilo sobre el BIS, a su vez es modulado por el controlador, porque el error del BIS realimenta el sistema y éste actúa únicamente sobre el propofol.

5.7 Interacciones propofol-remifentanilo

La AIVT con propofol y remifentanilo se considera la mejor combinación desde el punto de vista farmacológico y el estándar en el momento actual.

Es importante considerar el papel crítico de los analgésicos opiáceos en el rendimiento de un sistema de control de la hipnosis durante una anestesia general. El BIS es bastante sensible a la concentración de propofol pero muy

poco a la de remifentanilo, incluso cuando se administran de forma combinada (Wang et al. 2007).

Debido a las interacciones cruzadas entre estos dos agentes, el anestesiólogo ajusta las diferentes cantidades de los dos fármacos para obtener un nivel de hipnosis deseada. En ingeniería de control la anestesia adecuada es un problema de múltiples entrada y múltiples salidas (MIMO).

Los efectos de la coadministración de remifentanilo y propofol sobre el BIS pueden considerarse un aspecto controvertido. Como ya se comentó anteriormente, los opiáceos tienen un efecto variable sobre el EEG debido a que afectan de forma predominante a estructuras no corticales y su acción es dependiente de la dosis. La interacción entre el propofol y remifentanilo durante la anestesia general es compleja y no lineal, pudiendo variar en diferentes etapas de la cirugía. Existe una interacción sinérgica entre remifentanilo y propofol durante la cirugía, que produce una disminución en el consumo de propofol con el aumento de la concentración de remifentanilo (Milne et al. 2003). La contribución de remifentanilo en ausencia de estimulación parece limitada. De manera que, la concentración de propofol en el compartimento de efecto, proporciona una guía para conocer el valor en el que el paciente recupera la conciencia.

La coadministración de remifentanilo y propofol, parece no tener ningún efecto sobre parámetros derivados del EEG procesado como el BIS. Se ha estudiado que la adición de remifentanilo en dosis crecientes afectaría al BIS sólo cuando se aplica un estímulo doloroso (Guignard et al. 2000). Evaluando el efecto de niveles crecientes de remifentanilo, no se modificó el valor BIS durante una anestesia con TCI de propofol (Barvais et al. 2003).

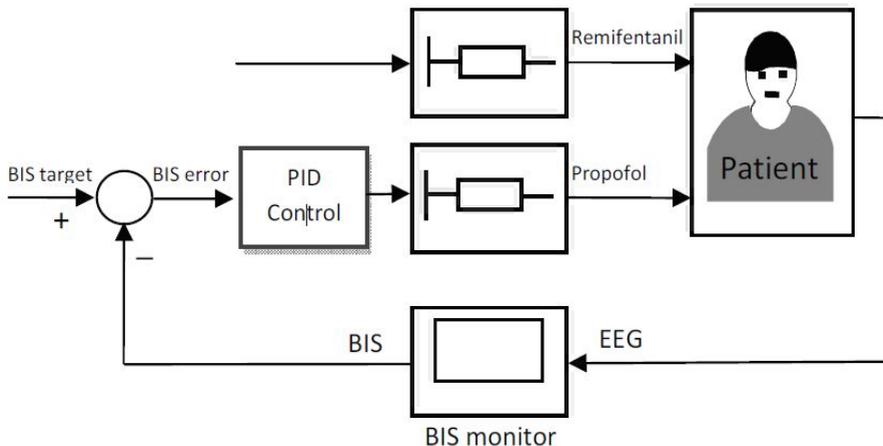
Bouillon y cols. (Bouillon et al. 2004) estudiaron la interacción entre propofol y remifentanilo y su efecto sobre el BIS, concluyendo que era del tipo aditivo, no obstante, en el rango de uso clínico habitual del remifentanilo ($C_p < 8 \text{ ng ml}^{-1}$), tiene poco efecto sobre la medida electroencefalográfica de la acción del fármaco reflejada en el BIS.

5. DISCUSIÓN

El protocolo de administración de remifentanilo en infusión continua aplicado en esta tesis, se diseñó para mantener un umbral mínimo de analgesia estable. Con esto se pretendía que la influencia de cualquier estímulo doloroso o nociceptivo en la señal de BIS se redujera al máximo. De esta forma el controlador PI actuaría básicamente sobre el componente hipnótico de la anestesia.

En la figura 57 se puede observar que, el controlador automático PI no decide sobre los ajustes en la dosis de remifentanilo. Sin embargo, si fuera necesario un eventual cambio en la dosis de remifentanilo, la interacción sinérgica con propofol podría alejar al BIS del objetivo. Como el controlador se realimenta continuamente con la señal del BIS que se está midiendo de forma directa, es capaz de modificar automáticamente la dosis de propofol para corregir la desviación del BIS teóricamente ocasionada por la infusión de remifentanilo. Se corrige este error con una variación en la dosis de propofol, pero manteniendo constante la nueva velocidad de administración de remifentanilo.

FIGURA 57. ESTRUCTURA DEL LAZO CERRADO.



Asumimos que el valor del BIS se podría ver eventualmente afectado por la administración simultánea de remifentanilo. Sin embargo, nuestro controlador está diseñado con la intención de ser utilizado con dosis bajas/moderadas de opiáceos.

Simulaciones de TCle realizadas con el modelo de Minto (Minto et al. 1997) para el remifentanilo a las dosis descritas en el protocolo clínico, mostraron que los valores de C_e de remifentanilo estaban entre 6 - 7 ng ml⁻¹. Esto confirma que el potencial efecto sobre el BIS no es relevante con las dosis de remifentanilo que se aplicaron en nuestro protocolo de estudio.

5.8 Sistemas de control en lazo cerrado y TCI

En el diseño de este estudio clínico se decidió no incluir TCI en el brazo efector del lazo cerrado y se optó por presentar otra alternativa. Los sistemas TCI son en esencia, bombas de infusión controladas por un microprocesador que integra los modelos farmacocinéticos. Estos dispositivos cuentan con la marca CE.

Es importante reconocer que las simulaciones están limitadas por la calidad de los estudios originales en los que se basan y la variabilidad interindividual de los pacientes. Los estudios se realizaron con unas determinadas poblaciones de pacientes, cuyas concentraciones diana virtuales, se compararon con las concentraciones reales en plasma. Los modelos disponibles que han sido usados en TCI, se obtuvieron de un número relativamente pequeño de sujetos sanos (Schnider et al. 1998b, Schnider et al. 1999). Obviamente, en la práctica clínica nos podemos encontrar con pacientes que no se ajusten bien a estos modelos por su edad, peso extremo, enfermedades asociadas etc. La exactitud del funcionamiento de la TCI estará afectada por las características de los sujetos de los que se obtuvo el modelo FC original y su correlación con cada paciente concreto.

El uso de TCI conlleva asumir una serie de premisas, algunas de las cuales han sido discutidas. Por ejemplo, que la mezcla en el compartimento central es instantánea y además se trabaja con simulaciones de modelos con un error de rendimiento variable. En el estudio de las clásicas curvas de Concentración/

5. DISCUSIÓN

Efecto, se asume que la C_p es máxima a tiempo cero, cuando en tiempo 0, realmente no se ha comenzado a infundir y la C_p es en realidad cero y no la máxima.

Otro aspecto a resaltar, es la histéresis que ocurre entre cambios en la C_p y el efecto clínico observado. La TCI en el sitio de efecto intenta limitar o acortar este desfase de tiempo, variando las C_p para que los cambios en el sitio de efecto se produzcan lo más rápido posible. Estos cambios se realizan en base a una serie de supuestos. Uno es la elección de un valor de K_{e0} en el modelo. De su valor van a depender los cambios en la C_p para ajustar la C_e . Tanto el modelo de Schnider (Schnider et al. 1998b) para el propofol como el de Minto (Minto et al. 1997) para el remifentanilo incluyen cálculos suponiendo que toda la histéresis se explica por un retraso en la transferencia de fármaco entre el plasma y el sitio de efecto. Esto podría ser falso porque, hay estudios en animales que recogen diferencias importantes en la fase de inducción y la de recuperación en las concentraciones cerebrales de los fármacos. Si esto se confirma, los conceptos en los que se basa el cálculo de la C_e , tendrían que ser revisados para que describan mejor la realidad farmacológica.

Hay que tener en cuenta la limitación de la velocidad máxima de infusión que tienen los perfusores y que en el modelo de Schnider se trasladó directamente a la TCI, aplicando un tiempo de efecto máximo de 1.7 minutos.

Cuando se comparan sistemas en lazo abierto de TCI propofol con la infusión manual, se observa una reducción en el número de intervenciones necesarias para mantener una anestesia ajustada a los parámetros clínicos deseables con el sistema TCI. Sin embargo, cuando se combinan remifentanilo y propofol, los parámetros propuestos en los modelos de Marsh y Schnider pueden subestimar las concentraciones plasmáticas de propofol (Wietasch et al. 2006). No hay ventaja en términos de velocidad de la inducción, el tiempo de recuperación o movimientos y un aumento en dosis totales de propofol (Leslie et al. 2008).

El rendimiento de los sistemas de TCI de propofol y remifentanilo tienen una gran variación interindividual e intraindividual en su correspondencia con los niveles medidos de los fármacos (Hoymork et al. 2000) . Los valores medidos

variaron de forma considerable con respecto al nivel diana elegido, con un error de rendimiento de -22% para el remifentanilo y 49% para el propofol. Además, las mujeres despertaron antes que los hombres en este estudio. Cuando se compararon los parámetros farmacocinéticos del propofol de cinco modelos para estudiar el efecto en la exactitud de la predicción de la TCI en mujeres (Vuyk et al. 1995), se midieron las concentraciones plasmáticas de propofol y se observó que superaban las concentraciones predichas en un promedio de un 20%. Esta diferencia se hacía más evidente a altas concentraciones.

Para las bombas de infusión con TCI comercializadas, se ha propuesto como aceptables un MDPE (sesgo) del 10-20%, y un MDAPE (imprecisión) del 20-30%. En general, la MDAPE oscila en un rango del 15-30% y el sesgo típico (MDPE) en una horquilla de 3-20% (Egan 2003).

En la práctica, los sistemas TCI proporcionan un modelo que permite fundamentar un control de lazo abierto para la administración de fármacos. Los modelos FC no son capaces de predecir la anestesia ajustada individualmente. Como se ha visto, los sistemas TCI pueden tener un funcionamiento inexacto en el aporte de fármaco, por el desajuste que puede existir entre el modelo obtenido de una determinada población y el comportamiento individual de un determinado paciente. Esto no significa en absoluto, que las bombas de TCI sean un fracaso. Nos aportan características muy interesantes, como la reducción de las tasas de infusión de propofol y probablemente una mejor velocidad de infusión inicial, pero deben usarse conjuntamente con un monitor de profundidad anestésica.

Autores como Dumont (Dumont and Ansermino 2013), afirman que no hay ninguna razón obvia desde el punto de vista de la ingeniería, que justifique el por qué la TCI debe formar parte de un sistema de lazo cerrado. En nuestra opinión, incluir modelos FC/FD de propofol con TCI en el algoritmo de control en lazo cerrado podría disminuir la exactitud final del sistema. La pérdida de precisión puede potencialmente afectar al rendimiento del controlador PI y recordemos que las concentraciones en el sitio de efecto nunca se podrán medir. Supone añadir nuevos factores adicionales de error que pueden

conducir a un incremento de la inexactitud y un peor rendimiento del funcionamiento global del lazo cerrado.

Conviene aclarar que en esta tesis no se ha realizado una comparación entre el control automático o la administración manual, con la TCI. En modo alguno, se puede argumentar que la TCI no supone una mejora con respecto a la AIVT. Se desarrollo ha ayudado enormemente al conocimiento y la difusión de los modelos FC/FD aplicados a la anestesia.

5.9 Análisis y comparación de resultados

Nos referiremos a una característica que es preciso considerar antes de valorar los resultados. Hay que tener en cuenta que cualquier fármaco intravenoso administrado en anestesia, no puede ser retirado de forma activa. Por supuesto, con los controladores en lazo cerrado sucede lo mismo. No existe un método para extraer anestésicos intravenosos del paciente, al menos en la práctica habitual. Sólo se puede actuar sobre la administración de propofol al paciente y no sobre la distribución, eliminación o metabolismo, que son procesos mucho más lentos. Los sistemas de lazo cerrado para administrar fármacos constituyen, en esencia, un control asimétrico. Evidentemente, en la anestesia intravenosa con ajuste manual de infusión de fármacos se da la misma situación

Centrándonos en la valoración del error de rendimiento, cuando el MDPE toma un valor negativo indica sobreactuación del controlador, porque los valores medidos son inferiores al valor diana y la diferencia da un valor de error que es negativo. Se obtuvo valores negativos en el MDPE de los 3 grupos, lo cual aporta además, un margen de seguridad en cuanto a evitar potenciales despertares intraoperatorios.

En el análisis del error de rendimiento de nuestro trabajo, se obtuvieron valores de MDPE $-2,55 \pm 5,15$, de MDAPE de $12,12 \pm 13,79$, la oscilación fue de $11,26 \pm 3,6$ y el offset de $-1,1 \pm 2,5$ en GPI. En el GPI+Smith resultó un MDPE de $-2,22 \pm 5,24$ y un MDAPE de $11,2 \pm 2,96$, la oscilación de $10,18 \pm 2,97$ y el offset de $1,4 \pm 2,2$.

Estos resultados son comparables con los datos aportados por otros autores en la bibliografía. Publicó resultados similares Liu y cols (Liu et al. 2006) con un valor de MDPE de $-3,32 \pm 5,37$ y MDAPE de $9,94 \pm 3,40$. El grupo de Hemmerling presentó, eligiendo un valor diana de BIS 45 y un control adaptativo, un MDPE de $-5,9 \pm 4,3$ y un MDAPE de $11,0 \pm 2,6$ (Hemmerling et al. 2013), el mismo autor (Hemmerling et al. 2010) presentó mejores resultados en otra publicación con un MDPE de $-1,1 \pm 5,3$ y un MDAPE de $9,1 \pm 1,9$.

Otros autores (Struys et al. 2001) con un controlador adaptativo basado en el modelo y utilizando TCI en sitio de efecto, comunican una MDPE de $-6,6 \pm 2,6$ y un MDAPE de $7,7 \pm 2,5$ con un valor de oscilación de $5,9 \pm 2,2$. Un estudio multicéntrico publicado recientemente con el dispositivo Concert CL (Guangxi VERYARK Technology. China), (Liu et al. 2015) con TCIP según el modelo de Marsh y coadministración de remifentanilo de forma discrecional por el clínico, comunicó un MDPE de $-5,28 \pm 5,4$, resultando algo peor que nuestros datos. Sin embargo, la MDAPE resultó similar, de $10,14 \pm 3,05$.

Una aportación (Janda et al. 2011) con control en lazo cerrado simultáneo para la profundidad anestésica y el bloqueo neuromuscular con mivacurio utilizando un controlador fuzzy + (PD+I) para el propofol, pero escogiendo un valor de BIS diana de 40 (inferior al de nuestro estudio) obtuvo en un grupo de 20 pacientes unos buenos resultados, con un MDPE de $-0,31 \pm 1,7$ una MDAPE de $6,7 \pm 3,4$ y un valor de oscilación de $6,3 \pm 2,9$.

Absalom y cols publicó un trabajo (Absalom, Kenny 2003) con un MDPE $-0,42$ y MDAPE de $5,63$, con un offset de $0,2$ utilizando TCI como actuador del controlador, con la diferencia de que en nuestro trabajo se mantuvo constante el valor diana del BIS en 50 durante todo el tiempo de actuación del controlador y a todos los pacientes, mientras que en el trabajo de este autor, se varió de un paciente a otro el valor diana. En otro estudio (Absalom et al. 2002) de 9 pacientes, combinando anestesia regional con el controlador y valores diana diferentes en cada paciente se obtuvo valores de MDPE de $2,2$ y MDAPE de $8,0$, con un offset de $0,9$.

5. DISCUSIÓN

Se analizó también el tiempo de registro de la banda 20 o de anestesia adecuada, definida como el porcentaje de tiempo que el BIS se mantiene con valores entre 40 y 60 durante todo el tiempo de registro. La banda 20 resultó de $73,7 \pm 14,1$ del tiempo de control automático en el GPI y de $78,2 \pm 10$, en el GPI+Smith.

El tiempo de control en la banda 20 en el GPI +Smith, fue similar al resultado que obtuvo Liu (Liu et al. 2011) de 82 ± 12.85 y algo inferior al que publicó el mismo grupo de $89+/-9$ (Liu et al. 2006). Se realizó un estudio en pacientes pediátricos y adolescentes (Orliaguet et al. 2014) con un controlador con un algoritmo PID dual asociado a TCI, pero analizando siempre únicamente la señal proveniente del BIS, el porcentaje de tiempo con el BIS en el rango 40-60 fue de 87%. El estudio multicéntrico (Liu et al. 2015) con TCI plasmática, publicó una banda 40-60 de BIS del 84.11 ± 9.5 .

Con un control en lazo cerrado adaptativo (Hemmerling et al. 2010) y eligiendo un valor diana de BIS 45, publicó unos resultados del control de hipnosis relativo al porcentaje de tiempo con respecto al tiempo total de anestesia en que los valores del BIS se mantuvieron dentro del 10% del valor diana el 55% del tiempo y entre el 11-20% del valor diana el 29%, respectivamente. El mismo grupo (Hemmerling et al. 2013) publicó un resultado de control $\leq 10\%$ del valor diana (también 45) de $47,0 \pm 9,8\%$ y el porcentaje de tiempo con valores de BIS entre el 11-20 % del valor diana de $34,4 \pm 4,7\%$.

Mencionar que, en el GM, se obtuvo un tiempo de banda 20 del 61,2 %, algo menor que otros grupos de control manual publicados, como el de Liu y cols. de 70,2% (Liu et al. 2006), pero mejorando el resultado del Puri y cols. (Puri et al. 2015) de 55,3%. Siendo el tiempo de BIS < 40 del 27,15 % en nuestro GM, que es prácticamente idéntico al obtenido en aquel trabajo, de 26,22 % (Liu et al. 2006).

Con respecto a los valores de BIS < 40, que indica los periodos de sobreactuación del controlador durante la fase de mantenimiento anestésico, obtuvimos un porcentaje del $13,6 \pm 10,2$ en el GPI y del $13,8 \pm 9,1$ en el

GPI+Smith. Resultados comparables a los porcentajes publicados por Liu (Liu et al. 2015) del $11,6 \pm 9,2$.

Comparando el global score obtenido en nuestro estudio, el grupo PI fue de $34,92 \pm 17,43$ resultó algo peor a un estudio (Liu et al. 2012) que utilizó la entropía en lugar del BIS en lazo cerrado, obteniendo un global score de 25 [19-53] en el grupo de lazo cerrado. Sin embargo, el global score del GPI+Smith $28,9 \pm 12,43$ fue muy similar.

En otra serie publicada por el mismo grupo (Liu et al. 2011) pero con el BIS como variable controlada, el global score fue de 26 ± 11 vs 43 ± 40 en el manual. Nuestro GM obtuvo un global score de $50,19 \pm 25,78$. El global score reportado por Liu y cols (Liu et al. 2015) en otro estudio fue de $22,2 \pm 8,5$ en el lazo cerrado, pero con un sorprendente excelente resultado de $27,1 \pm 15,2$ en el GM.

El tiempo desde el final de la intervención hasta la extubación fue de $7,03 \pm 2,81$ min en el GPI+Smith, presentando una diferencia estadísticamente significativa comparado con el GM, que fueron extubados a los $9,95 \pm 5$ min. El GPI necesitó $8,05 \pm 0,72$ min. No se encontraron diferencias entre los 2 grupos con control automático en cuanto al tiempo hasta la extubación. Estos tiempos de extubación tras un control automático de la administración de propofol y remifentanilo son algo más cortos que los publicados recientemente por Liu y cols (Liu et al. 2011) de $10 \pm 0,4$ min vs 11 ± 5 min (en el grupo control manual) en un estudio con doble bucle, pero comparables a los publicados por el mismo grupo con un controlador PD de 7 ± 4 min (Liu et al. 2006).

El consumo medio de propofol durante la fase de control automático en nuestro estudio fue de $4,89 \pm 1,6$ mg kg⁻¹ h⁻¹ en el GPI y de $3,51 \pm 1,19$ mg kg⁻¹ h⁻¹ en el grupo PI+Smith respectivamente. Es comparable al recogido por Liu (Liu et al. 2006) de $4,40 \pm 1,62$ mg kg⁻¹ h⁻¹. Sin embargo, fue inferior a los $6,4$ mg kg⁻¹ h⁻¹ del estudio de Struys (Struys et al. 2001) que también coadministraba remifentanilo en perfusión continua a $0,25$ µg kg⁻¹ min⁻¹. En pacientes de peso normal, se ha publicado un consumo medio de propofol de

5,3 (4,7-6,4) mg kg⁻¹ h⁻¹ (Liu et al. 2014) y de 6,9 ± 1,8 mg kg⁻¹ h⁻¹ (Hemmerling et al. 2013).

El otro componente de la AIVT incluido en el protocolo clínico es el remifentanilo, tiene la función de mantener un nivel de analgesia suficiente y constante que evite al máximo, las oscilaciones del BIS por los estímulos nociceptivos. Las dosis remifentanilo que recibieron los pacientes fueron de 0,23 ± 0,81 y de 0,28 ± 0,75 µg kg⁻¹ min⁻¹ en los grupos PI y PI+Smith respectivamente. Prácticamente No difieren de las publicadas por Liu et al (Liu et al. 2006) de 0,22 µg kg⁻¹ min⁻¹, de 0,25 µg kg⁻¹ min⁻¹ de (Liu et al. 2014) o por Struys (Struys et al. 2001) de 0,25 µg kg⁻¹ min⁻¹.

La incidencia de despertar intraoperatorio durante la anestesia general es baja, con cifras de incidencia en pacientes adultos publicadas del 0.13% (Sebel et al. 2004). El número de sujetos de nuestro estudio tiene una *n* insuficiente y carece de potencia estadística para determinar la incidencia de despertar intraoperatorio. No se pueden extrapolar datos a la población general, sin embargo, no se registró ningún caso de despertar intraoperatorio en la entrevista que se les realizó en el postoperatorio inmediato.

La aplicación de un lazo cerrado disminuye las incertidumbres de los componentes del sistema. La diferencia más significativa entre control en lazo abierto y control en lazo cerrado es que la fiabilidad del rendimiento no depende tanto de los modelos o de que la caracterización de los componentes sea perfecta. Los resultados obtenidos muestran que es posible diseñar y realizar un ajuste fino *off-line* de un controlador PI que puede ser utilizado con seguridad para controlar el nivel de hipnosis. El controlador propuesto después de un ajuste preciso, obtiene resultados comparables a otras estrategias de control que en teoría, son más sofisticadas o complejas.

5.10 Limitaciones en la aplicación clínica de controladores de lazo cerrado

Existen experiencias previas con control en lazo cerrado no muy alentadoras como la de Morley y cols (Morley et al. 2000), que valoraron el rendimiento de un sistema en lazo cerrado, utilizando el BIS como objetivo de control. En

un grupo de 60 pacientes, la anestesia se mantuvo mediante infusión intravenosa de una mezcla de propofol/alfentanilo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir propofol/alfentanilo con un BIS de 50 como objetivo, con administración manual o con un lazo cerrado. Obtuvieron unas similares condiciones intraoperatorias y en la recuperación inmediata, tanto en lazo cerrado, como con control manual. Los episodios de anestesia ligera fueron más frecuentes en el grupo de lazo cerrado para los pacientes que recibieron propofol/alfentanilo. Concluyen que el sistema de lazo cerrado no mostró ninguna ventaja clínica sobre las técnicas convencionales con ajuste manual de la administración de propofol y alfentanilo. En nuestro protocolo se utilizó remifentanilo como analgésico en lugar de alfentanilo, siendo los dos opiáceos potentes, tienen diferencias farmacológicas considerables.

Una de las limitaciones conocidas que presenta cualquier sistema automatizado para la administración de anestésicos guiada por el BIS está relacionada con el ajuste de los agentes hipnóticos por un único parámetro, lo cual podría omitir otra información clínica importante. Se ha demostrado y es generalmente aceptado, que el BIS es un índice fiable del grado de profundidad hipnótica, pero sin duda, no es un monitor infalible y tiene sus limitaciones. En los casos en que el BIS pueda no resultar fiable, se deberá utilizar el resto de los parámetros clínicos para apoyar la toma de decisiones sobre la administración del fármaco hipnótico.

El control de lazo cerrado de hipnóticos tiene también sus riesgos. Un diseño inadecuado o un ajuste del controlador muy agresivo en su respuesta pueden ocasionar inestabilidad en el sistema, que se traduce en un comportamiento oscilatorio o fuera de control, que se aleje del objetivo cada vez más.

En cualquier caso, el sistema de circuito cerrado que aquí se propone, fue probado para ser utilizado con seguridad en la práctica clínica para el mantenimiento de la anestesia, siempre bajo la supervisión directa de un anestesiólogo. El especialista clínico es el responsable de integrar toda la información y es el que ocupa el nivel más alto de decisión en la estructura jerárquica de los agentes (sistemas de vigilancia, gestión de alarmas, control de circuito cerrado, enfermeras, etc.) que actúan en el proceso anestésico. Las tareas que se realizan en este nivel son el análisis crítico de todos los signos

5. DISCUSIÓN

vitales del paciente, gestión de recursos y la toma de decisiones. El uso de un control de bucle cerrado ayudará al anestesiólogo para realizar estas tareas de forma más eficiente.

Un factor limitante en el rendimiento de un controlador en lazo cerrado es la presencia de retraso en la respuesta. Esta inestabilidad generada principalmente por el tiempo que tarda el monitor en procesar la señal de EEG y en menor medida, por el tiempo necesario para el equilibrio entre los diferentes compartimentos genera dificultades en rendimiento del sistema.

Si como hemos visto, la aplicación de control en lazo cerrado tiene, en teoría tantas ventajas, surge la pregunta sobre cuáles son los motivos para que no sean más utilizados en la anestesia de rutina y en la medicina en general. Una gran parte de los anestesiólogos todavía no utiliza ningún tipo de control objetivo de los efectos de los gases anestésicos o agentes intravenosos, excepto alguna evaluación empírica. Describiremos los motivos de la escasa difusión y la difícil implantación de controladores en lazo cerrado. La respuesta se basa en la existencia de una serie de obstáculos que conviene conocer.

No se trata de un tema sencillo de antemano, por un lado está, la gran complejidad de los sistemas biológicos donde intervienen gran cantidad de variables de difícil control. A esto se añade, la falta de una exactitud completa en la monitorización, la inespecificidad de los signos clínicos en un contexto dinámico como una intervención quirúrgica y el comportamiento asimétrico del brazo efector que administra fármaco pero no lo puede retirar de forma activa.

Otra razón que explica el escaso desarrollo de los automatismos en anestesia, es el hecho de difícil explicación, de no utilizar la tecnología disponible. Lamentablemente en ciertos países subdesarrollados, no se dispone de tecnología adecuada, pero en sanidades avanzadas, no se utilizan por ejemplo de forma generalizada los monitores de hipnosis.

No hay que desdeñar la existencia de normas regulatorias muy restrictivas en cuanto a la seguridad de los pacientes, esto conlleva una enorme dificultad

para conseguir la aprobación por parte de los comités y agencias reguladoras de investigación para realizar ensayos clínicos con nuevos productos sanitarios. También ha influido, la resistencia al cambio o a la aceptación de innovaciones por gran parte de los clínicos.

Conviene también recordar que, históricamente los anestesiólogos nos hemos centrado mucho en mejorar la seguridad en quirófano. Existe una preocupación y temor real de los pacientes de no despertar de la anestesia. Cada vez es menor el número de pacientes que mueren o sufren de eventos potencialmente mortales debido a la anestesia. Sin embargo, la calidad asistencial es algo más que la supervivencia, incluye el mantenimiento de la hemodinámica y control de variables fisiológicas, la forma en cómo los pacientes se despiertan, la recuperación de la anestesia, el efecto sobre la memoria y otras funciones cognitivas o el control de la temperatura. Existe un gran margen de mejora con la adopción de innovaciones tecnológicas con los automatismos.

Los sistemas experimentales que se han desarrollado hasta la actualidad presentan una desventaja en cuanto a su alcance de acción, tienen la limitación de se trata de prototipos de investigación. En muchos casos, el investigador emplea el automatismo sólo cuando es apropiado y reasume el control cuando se alcanzan los límites del automatismo.

5.11 Perspectivas futuras de los sistemas de control en lazo cerrado

Se han desarrollado sistemas de control robustos y adaptables con la intención de asegurar la estabilidad y el rendimiento en cuanto al modelado de la incertidumbre, perturbaciones y las no-linealidades del sistema (Haddad and Bailey 2009). Sin embargo, la tecnología de control activo ha experimentado un menor desarrollo en la medicina. Una de las principales causas de esta situación han sido las dificultades de comunicación entre la ingeniería de control y la anestesiología. Pensamos que progresivamente esta situación tiene que revertir. Es obligatorio el trabajo en equipo entre médicos e ingenieros, ya que la tecnología del sistema de control tiene mucho que ofrecer. A pesar de las dificultades y el lento progreso, esto no significa en

5. DISCUSIÓN

modo alguno, que los sistemas de circuito cerrado no se puedan llevar a la práctica clínica o entren en el ámbito de la ciencia ficción.

Los sistemas automáticos son capaces de tomar algunas decisiones por sí mismos para tratar de alcanzar y mantener un valor predeterminado de una variable elegida. Como consecuencia, pueden ayudar a optimizar la dosificación de anestésicos sin sobredosificar, controlando las funciones fisiológicas y guiando las variables de monitorización. Pueden aprovechar también las sinergias en las asociaciones farmacológicas, sacando el máximo partido a las interacciones. Si se ajustan debidamente, los lazos cerrados, son capaces de compensar la variabilidad interindividual y ajustar la administración de fármacos a la intensidad de estimulación quirúrgica de cada intervención. Pueden ser utilizados como referencia para los anestesiólogos durante estudios clínicos, obteniendo por ejemplo datos de consumo total de fármacos o tiempo de control de una variable dentro de un rango específico deseado.

Se habla ya de la medicina robótica (Hemmerling et al. 2011), que ya está desarrollándose en la cirugía, en el campo de la anestesiología podrían existir dos tipos de robots: farmacológicos y manuales. Los farmacológicos serían aplicaciones de software capaces de tomar decisiones de forma automática. Un punto de partida para los robots farmacológicos es el principio de control de lazo cerrado. En cuanto a los robots manuales, se trata de un campo mucho menos desarrollado. Pero ya se han realizado intubaciones asistidas con fibra óptica en maniquí utilizando el sistema DaVinci (Tighe et al. 2010), que también se ha utilizado para la inserción de agujas para realizar bloqueos nerviosos.

Un controlador PI puede ocasionar oscilaciones alrededor del valor diana. En este sentido, se pueden proponer nuevas líneas de investigación para su desarrollo futuro. Entre las técnicas que presentan un potencial importante en este campo aparecen los métodos basados en inteligencia artificial (lógica difusa, redes neuronales, algoritmos evolutivos, etc.). Este tipo de métodos permiten afrontar problemas de modelado y control de sistemas fisiológicos complejos. Otras opciones pasan por desarrollar técnicas basadas en control predictivo que gozan de gran éxito en diferentes ámbitos de aplicación.

Asimismo, parece importante la incorporación de métodos adaptativos en estas técnicas para tener en cuenta la variabilidad intra e interpaciente.

El siguiente paso en cuanto a la investigación aplicando las teorías de control a la anestesiología, supone la integración en una única plataforma del control de hipnosis, de la analgesia y del bloqueo neuromuscular. En este sentido, existen aportaciones iniciales como las del grupo de Hemmerling y cols (Hemmerling et al. 2011) con el programa el McSleepy, que integra un control automático con el BIS como monitor de hipnosis y el Analgoscore como monitor de analgesia.

El principal problema en cuanto al control de la analgesia es la carencia de parámetros que describan el estado actual del paciente, además de que el dolor tiene un componente subjetivo no valorable durante la anestesia general. El trauma producido por la estimulación quirúrgica produce activación del SN simpático y parasimpático, que se traducen en cambios en la frecuencia cardiaca, presión arterial, sudoración, variabilidad de la frecuencia, conductancia cutánea, etc.

Se enumeran algunos de los monitores comercializados capaces de estimar el estado de analgesia/nocicepción. La conductancia cutánea en la palma de la mano se ha propuesto como monitor de estrés y grado de estimulación nociceptiva (Storm 2008). El Analgoscore (Hemmerling et al. 2007) valora la nocicepción intraoperatoria basada en la presión arterial media y la frecuencia cardíaca. El monitor ANI, analiza la variabilidad de la frecuencia cardiaca, estimando el balance entre el tono simpático y parasimpático (Boselli et al. 2013). Un índice multivariable es el fundamento del SSI (Surgical stress index) (Chen et al. 2010). El qNOX (Jensen et al. 2014) combina diferentes bandas de frecuencias con un modelo ANFIS (Adaptive Neuro-Based Fuzzy Inference System). El índice SPI (Ahonen et al. 2007) se basa en calcular los intervalos latido-latido de la frecuencia cardiaca y la amplitud de la señal pletismográfica de un pulsioxímetro.

Aunque hay aportaciones muy interesantes en este sentido, como las citadas anteriormente, no disponemos de monitores del estado de analgesia/nocicepción con una fiabilidad contrastada para realimentar la

5. DISCUSIÓN

infusión de opioides. Los progresos realizados en monitores de la nocicepción nos hacen ser optimistas, pero no han mostrado todavía una relevancia en grandes estudios clínicos, que demuestren una mejora en el resultado final (von Dincklage 2015).

Creemos que en un futuro no muy lejano se dispondrá de sistemas automáticos de administración de fármacos como una realidad cotidiana. El fin último de la investigación de los controladores de lazo cerrado en el ámbito de la medicina y más concretamente en la Anestesiología, no es otro que su aceptación y aplicación como herramientas útiles en la práctica clínica habitual.

Conclusiones

6. CONCLUSIONES

En cuanto a la hipótesis principal planteada en esta tesis, podemos asegurar que es factible tanto el desarrollo de un controlador tipo PI, como el de un controlador tipo PI con un predictor de Smith asociado, que permiten la administración automática de propofol, durante el mantenimiento de la anestesia en quirófano realimentado por su efecto sobre el BIS. El funcionamiento del automatismo superó en rendimiento a la administración de propofol con control manual en lazo abierto.

De acuerdo con los objetivos del estudio y los resultados obtenidos, alcanzamos las siguientes conclusiones:

- Con registros de pacientes obtenidos en quirófano, es posible obtener un modelo matemático que relacione los cambios en la velocidad de infusión del propofol con los cambios en el BIS.
- Es posible desarrollar un sistema retroalimentado que integra un controlador proporcional integral (PI), que gobierne la velocidad de infusión de propofol en función de su efecto sobre el BIS.
- Es factible el diseño de un controlador más simple que otras propuestas existentes y que no depende, ni requiere de la utilización de modelos de PK / PD.
- Es posible ajustar un controlador tipo PI por medio de un procedimiento basado en técnicas de simulación utilizando un modelo obtenido de pacientes reales.
- Un controlador PI correctamente ajustado, mantiene los valores del BIS dentro de unos límites predeterminados durante la anestesia general, mejor que la administración manual estándar. Sin que esto

6. CONCLUSIONES

suponga un riesgo adicional en cuanto a la seguridad para los pacientes.

- La implementación de un Predictor de Smith a un controlador PI mantuvo el buen rendimiento del controlador PI, pero no fue capaz de obtener un rendimiento estadísticamente significativo con respecto a un controlador PI ajustado.
- El control automático de la infusión de propofol tanto con un controlador PI, como controlador con un PI más un predictor de Smith, presentó unos resultados comparables a otras aportaciones de control en lazo cerrado que incluyeron TCI.
- El control automático en lazo cerrado de la hipnosis resulta ser una herramienta útil para el anesestesiólogo y aporta mejor rendimiento que la infusión manual en lazo abierto.

Bibliografía

7. BIBLIOGRAFÍA

- Absalom, A.R., De Keyser, R. & Struys, M.M. 2011, "Closed loop anesthesia: are we getting close to finding the holy grail? ", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 112, no. 3, pp. 516-518.
- Absalom, A.R. & Kenny, G.N. 2003, "Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index™: Performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanyl infusions for minor surgery", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 90, no. 6, pp. 737-741.
- Absalom, A.R., Sutcliffe, N. & Kenny, G.N. 2002, "Closed-loop control of anesthesia using bispectral index: Performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia", *Anesthesiology*, vol. 96, no. 1, pp. 67-73.
- Ahonen, J., Jokela, R., Uutela, K. & Huiku, M. 2007, "Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 98, no. 4, pp. 456-461.
- Aitkenhead, A.R., Rowbotam, D.J. & Smith, G. 2003, *Textbook of Anaesthesia*, Churchill Livingstone, London. United Kingdom.
- Alamo, T. 2001, , *Diseño de controlador PID* . Available: http://www.esi2.us.es/~alamo/Archivos/Certificaciones/Sec_9_Otras_Publicaciones/Do.
- Alkire, M.T. 1998, "Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers", *Anesthesiology*, vol. 89, no. 2, pp. 323-333.
- Antognoni, J.F., Carstens, E.E. & Raines, D.E. 2003, *Neural Mechanisms of Anesthesia*, Humana Press, Totowa. New Jersey.USA.
- Assef, S.J., Lennon, R.L., Jones, K.A., Burke, M.J. & Behrens, T.L. 1993, "A versatile, computer-controlled, closed-loop system for continuous infusion of muscle relaxants", *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 68, no. 11, pp. 1074-1080.
- Bahar, M., Dundee, J., O'Neill, M.P., Briggs, L.P., Moore, J. & Merrett, J.D. 1982, "Recovery from intravenous anaesthesia: Comparison of disopropofol with thiopentone and methohexitone", *Anesthesia*, vol. 37, pp. 1171-5.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Bainbridge, D., Martin, J., Arango, M., Cheng, D. & Evidence-based Peri-operative Clinical Outcomes Research (EPiCOR) Group 2012, "Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis", *Lancet*, vol. 380, no. 9847, pp. 1075-1081.
- Barash, P.G., Cullen, B.F. & Stoelting, R.K.I. 2006, *Clinical Anesthesia. 5th ed*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Bennett, C., Voss, L.J., Barnard, J.P. & Sleigh, J.W. 2009, "Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: the art and science", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 109, no. 2, pp. 539-550.
- Bibian, S., Dumont, G.A. & Zikov, T. 2011, "Dynamic behavior of BIS, M-entropy and neuroSENSE brain function monitors", *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 25, no. 1, pp. 81-87.
- Bloom, M.J., Whitehurst, S., Mandel, M. & Policare, R. 1995, "Bispectral index as an EEG measure of the sedative effect of isoflurane", *Anesthesiology*, vol. 83, pp. 195.
- Bogetz, M., & Katz, J. 1984, "Recall of surgery for major trauma", *Anesthesiology*, vol. 61, pp. 6-9.
- Boselli, E., Daniela-Ionescu, M., Bégou, G., Bouvet, L., Dabouz, R., Magnin, C. & Allaouchiche, B. 2013, "Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI)", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 111, no. 3, pp. 453-459.
- Bouillon, T.W., Bruhn, J., Radulescu, L., Andresen, C., Shafer, T.J., Cohane, C. & Shafer, S.L. 2004, "Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy", *Anesthesiology*, vol. 100, no. 6, pp. 1353-1372.
- Bowdle, T.A. & Ward, R.J. 1989, "Induction of anesthesia with small doses of sufentanil or fentanyl: dose versus EEG response, speed of onset, and thiopental requirement", *Anesthesiology*, vol. 70, no. 1, pp. 26-30.
- Brice, D.D., Hetherington, R.R. & Utting, J.E. 1970, "A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 42, no. 6, pp. 535-542.

- Campagna, J.A., Miller, K.W. & Forman, S.A. 2003, "Mechanisms of Actions of Inhaled Anesthetics", *New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 21, pp. 2110-2124.
- Caruso, A.L.G., Bouillon, T.W., Schumacher, P.M., Zanderigo, E. & Morari, M. 2009, "Control of drug administration during monitored anesthesia care", *IEEE Transactions on Automation Science and Engineering*, vol. 6, no. 2, pp. 256-264.
- Chen, X., Thee, C., Gruenewald, M., Wnent, J., Illies, C., Hoecker, J., Hanss, R., Steinfath, M. & Bein, B. 2010, "Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study", *Anesthesiology*, vol. 112, no. 5, pp. 1175-1183.
- Chernik, D.A., Gillings, D., Laine, H., Hendler, J., Silver, J.M., Davidson, A.B., Schwam, E.M. & Siegel, J.L. 1990, "Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam ", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 10, no. 4, pp. 244-251.
- Claeys, M.A., Gepts, E. & Camu, F. 1988, "Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol ", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 60, no. 1, pp. 3-9.
- Cobcroft, M.D. & Forsdick, C. 1993, "Awareness under anaesthesia: the patients' point of view ", *Anaesthesia and Intensive Care*, vol. 21, no. 6, pp. 837-843.
- Cole, D. & Domino, K.B. 2007, "Depth of Anesthesia: Clinical Applications, Awareness, and Beyond", *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*, vol. 35, no. 1, pp. 51-62.
- de Graaf, P.A.M. 1995, "Decision support in anaesthesia monitoring", *Proceedings of the XIV European Annual Conference on Human Decision Making and Manual Control*, .
- Doi, M., Gajraj, R.J., Mantzaridis, H. & Kenny, G.N. 1997, "Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index ", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 78, no. 2, pp. 180-184.
- Domino, K.B., Posner, K.L., Caplan, R.A. & Cheney, F.W. 1999, "Awareness during anesthesia: a closed claims analysis ", *Anesthesiology*, vol. 90, no. 4, pp. 1053-1061.
- Drummond, J. 2000, "Monitoring Depth of Anesthesia: With Emphasis on the Application of the Bispectral Index and the Middle Latency Auditory Evoked

7. BIBLIOGRAFÍA

- Response to the Prevention of Recall", *Anesthesiology*, vol. 93, no. 3, pp. 876-882.
- Dumont, G.A. & Ansermino, J.M. 2013, "Closed-loop control of anesthesia: a primer for anesthesiologists", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 117, no. 5, pp. 1130-1138.
- Edwards, J.J., Soto, R.G., Thrush, D.M. & Bedford, R.F. 2003, "Bispectral Index Scale Is Higher for Halothane than Sevoflurane during Intraoperative Anesthesia", *Anesthesiology*, vol. 99, no. 6, pp. 1453-1455.
- Egan TD. 2003, "Target-controlled drug delivery: progress toward an intravenous "vaporizer" and automated anesthetic administration", *Anesthesiology*, vol. 99, pp. 1214-1219.
- Eger, E.I. & Sonner, J.M. 2006, "Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug)", *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, vol. 20, no. 1, pp. 23-29.
- Eleveld, D.J., Proost, J.H. & Wierda, J.M. 2005, "Evaluation of a closed-loop muscle relaxation control system", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 101, no. 3, pp. 758-764.
- Esteban Sánchez, J.L., Rebozo Morales, J.A., Santos Iglesias, J., Amorós Arañó, J., González Morales, L.M., Álvarez Puerto, M.A. & González Miranda, F. 1999, "Índice bispectral: un nuevo parámetro derivado del electroencefalograma", *Actualizaciones en Anestesiología y Reanimación*, vol. 9 (4), pp. 185-193.
- Evers, A. & Crowder, M. 2006, "Cellular and molecular mechanisms of anesthesia" in *Clinical Anesthesia. 5th Edition*, eds. P.G. Barash, B.F. Cullen & R.K. Stoelting, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 111-114.
- Fechner, J., Albrecht, S., Ihmsen, H., Knoll, R., Schwilden, H. & Schuttler, J. 1998, "Predictability and precision of "target-controlled infusion" (TCI) of propofol with the "Disoprifusor TCI" system", *Der Anaesthetist*, vol. 47, no. 8, pp. 663-668.
- Ferreira, D.A., Nunes, C.S., Antunes, L.M., Santos, I.A., Lobo, F., Casal, M., Ferreira, L. & Amorim, P. 2006, "The effect of a remifentanil bolus on the bispectral index of the EEG (BIS) in anaesthetized patients independently from intubation and surgical stimuli", *European Journal of Anaesthesiology*, vol. 23, no. 4, pp. 305-310.
- Flaishon, R., Windsor, A., Sigl, J. & Sebel, P.S. 1997, "Recovery of Consciousness after Thiopental or Propofol: Bispectral Index and the Isolated Forearm Technique", *Anesthesiology*, vol. 86, no. 3, pp. 613-619.

- Furutani, E., Sawaguchi, Y., Shirakami, G., Araki, M. & Fukuda, K. 2005, "A hypnosis control system using a model predictive controller with online identification of individual parameters.", *Proceedings of the 2005 IEEE Conference on Control Applications. Canada*, , pp. 28-31.
- Gentilini, A. 2001, *Feedback Control of Hypnosis and Analgesia in Humans*, Tesis doctoral. Diss. ETH No. 14070, Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zurich.
- Gentilini, A., Schaniel, C., Morari, M., Bieniok, C., Wymann, R. & Schnider, T. 2002, "A new paradigm for the closed-loop intraoperative administration of analgesics in humans. ", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, no. 4, pp. 289-299.
- Gentilini, A., Rossoni-Gerosa, M., Frei, C.W., Wymann, R., Morari, M., Zbinden, A.M. & Schnider, T.W. 2001, "Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (BIS) with isoflurane", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48, no. 8, pp. 874-889.
- Gil, F.G. 2004, *Sistema de ayuda a la toma de decisiones mediante lógica fuzzy en anestesia intravenosa: modelo farmacocinetico/farmacodinamico del propofol*, Tesis doctoral. Universidad de Murcia.
- Glass, P.S., Bloom, M., Kearse, L., Rosow, C., Sebel, P. & Manberg, P. 1997, "Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers ", *Anesthesiology*, vol. 86, no. 4, pp. 836-847.
- Glen, J.B. & Servin, F. 2009, "Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol ", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 102, no. 5, pp. 626-632.
- Goutelle, S., Maurin, M., Rougier, F., Barbaut, X., Bourguignon, L., Ducher, M. & Maire, P. 2008, "The Hill equation: A review of its capabilities in pharmacological modelling", *Fundamental and Clinical Pharmacology*, vol. 22, no. 6, pp. 633-648.
- Haddad, W.M. & Bailey, J.M. 2009, "Closed-loop control for intensive care unit sedation", *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, vol. 23, no. 1, pp. 95-114.
- Hemmerling, T.M. 2009, "Automated anesthesia", *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 22, no. 6, pp. 757-763.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Hemmerling, T.M., Arbeid, E., Wehbe, M., Cyr, S., Taddei, R., Zaouter, C. & Reilly, C.S. 2013, "Evaluation of a novel closed-loop total intravenous anaesthesia drug delivery system: A randomized controlled trial", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 110, no. 6, pp. 1031-1039.
- Hemmerling, T.M., Charabati, S., Zaouter, C., Minardi, C. & Mathieu, P.A. 2010, "A randomized controlled trial demonstrates that a novel closed-loop propofol system performs better hypnosis control than manual administration", *Canadian Journal of Anesthesia*, vol. 57, no. 8, pp. 725-735.
- Hemmerling, T.M., Salhab, E., Aoun, G., Charabati, S. & Mathieu, P.A. 2007, "The 'Analgoscore': A novel score to monitor intraoperative pain and its use for remifentanil closed-loop application", *Conference Proceedings - IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics*, , pp. 1494-1499.
- Hemmerling, T.M., Taddei, R., Wehbe, M., Morse, J., Cyr, S. & Zaouter, C. 2011, "Robotic anesthesia - a vision for the future of anesthesia", *Translational medicine @ UniSa*, vol. 1, pp. 1-20.
- Hilgenberg, J.C. 1981, "Intraoperative awareness during high-dose fentanyl--oxygen anesthesia ", *Anesthesiology*, vol. 54, no. 4, pp. 341-343.
- Hill, S. 2004, "Pharmacokinetics of drug infusions ", *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, vol. 4, no. 3, pp. 76-80.
- Hoymork, S.C., Raeder, J., Grimsø, B. & Steen, P.A. 2000, "Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanil and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence", *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 44, no. 9, pp. 1138-1144.
- Iglesias, P.A., Khammash, M., Munsky, B., Sontag, E.D. & Del Vecchio, D. 2007, "Systems biology and control — A tutorial", *Decision and Control, 2007 46th IEEE Conference on*, pp. 1.
- Ionescu, C.M., Keyser, R.D., Torricco, B.C., Smet, T.D., Struys, M.M.R.F. & Normey-Rico, J.E. 2008, "Robust predictive control strategy applied for propofol dosing using BIS as a controlled variable during anesthesia", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, no. 9, pp. 2161-2170.
- Janda, M., Simanski, O., Bajorat, J., Pohl, B., Noeldge-Schomburg, G.F.E. & Hofmöckel, R. 2011, "Clinical evaluation of a simultaneous closed-loop anaesthesia control system for depth of anaesthesia and neuromuscular blockade", *Anaesthesia*, vol. 66, no. 12, pp. 1112-1120.

- Jensen, E.W., Valencia, J.F., Lopez, A., Anglada, T., Agusti, M., Ramos, Y., Serra, R., Jospin, M., Pineda, P. & Gambus, P. 2014, "Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia", *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 58, no. 8, pp. 933-941.
- Johansen, J.W., & Sebel, P. 2000, "Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. ", *Anesthesiology*, vol. 93, no. 5, pp. 1336-1344.
- Kelley, S.D. 2010, *Monitorización de la consciencia. Uso del Índice bispectral (Bispectral Index TM) durante la anestesia*. Aspect Medical System, Boulder, CO 80301 USA.
- Kendig, J.J. 1993, "Spinal cord as a site of anesthetic action", *Anesthesiology*, vol. 79, pp. 1161-2.
- Kenny, G.N. & Mantzaridis, H. 1999, "Closed-loop control of propofol anaesthesia ", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 83, no. 2, pp. 223-228.
- Kern, S.E., Xie, G., White, J.L. & Egan, T.D. 2004, "A Response Surface Analysis of Propofol-Remifentanil Pharmacodynamic Interaction in Volunteers", *Anesthesiology*, vol. 100, no. 6, pp. 1373-1381.
- Kim, Y., Glatt, H., Xie, W., Sinnett, D., & Lalande, M. 1997, "Human γ -Aminobutyric Acid-Type A Receptor $\alpha 5$ Subunit Gene (GABRA5): Characterization and Structural Organization of the 5' Flanking Region", *Genomics*, vol. 15, pp. 378-387.
- Kissin, I. 2000, "Depth of Anesthesia and Bispectral Index Monitoring ", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 90, no. 5, pp. 1114-1117.
- Koitabashi, T., Johansen, J.W. & Sebel, P.S. 2002, "Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 94, no. 6, pp. 1530-1533.
- Kreuer, S., Biedler, A., Larsen, R., Altmann, S. & Wilhelm, W. 2003, "Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia", *Anesthesiology*, vol. 99, no. 1, pp. 34-41.
- Leslie, K., Absalom, A. & Kenny, G.N. 2002, "Closed loop control of sedation for colonoscopy using the Bispectral Index", *Anaesthesia*, vol. 57, no. 7, pp. 693-697.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Leslie, K., Clavisi, O. & Hargrove, J. 2008, "Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. (3):CD006059. doi, no. 3, pp. CD006059.
- Leslie, K., Epi, M. & Short, T.G. 2011, "Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma", *Anesthesia and Analgesia*, vol. 113, no. 3, pp. 660-663.
- Leslie, K., Myles, P.S., Forbes, A. & Chan, M.T. 2010, "The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 110, no. 3, pp. 816-822.
- Lindholm, M., Traff, S., Granath, F., Greenwald, S.D., Ekbom, A., Lennmarken, C. & Sandin, R.H. 2009, "Mortality Within 2 Years After Surgery in Relation to Low Intraoperative Bispectral Index Values and Preexisting Malignant Disease", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 108, no. 2, pp. 508-512.
- Liu, J., Singh, H., & White, P.F. 1997, "Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation.", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 84, pp. 185-9.
- Liu, N., Chazot, T., Genty, A., Landais, A., Restoux, A., McGee, K., Laloë, P.-., Trillat, B., Barvais, L. & Fischler, M. 2006, "Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: Closed-loop versus manual control. A prospective, randomized, multicenter study", *Anesthesiology*, vol. 104, no. 4, pp. 686-695.
- Liu, N., Chazot, T., Hamada, S., Landais, A., Boichut, N., Dussaussoy, C., Trillat, B., Beydon, L., Samain, E., Sessler, D.I. & Fischler, M. 2011, "Closed-Loop Coadministration of Propofol and Remifentanil Guided by Bispectral Index: A Randomized Multicenter Study ", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 112, no. 3, pp. 546-557.
- Liu, N., Le Guen, M., Benabbes-Lambert, F., Chazot, T., Trillat, B., Sessler, D.I. & Fischler, M. 2012, "Feasibility of closed-loop titration of propofol and remifentanil guided by the spectral M-Entropy monitor", *Anesthesiology*, vol. 116, no. 2, pp. 286-295.
- Liu, N., Lory, C., Assenzo, V., Cocard, V., Chazot, T., Le Guen, M., Sessler, D.I., Journois, D. & Fischler, M. 2014, "Feasibility of closed-loop co-administration of propofol and remifentanil guided by the bispectral index in obese patients: a prospective cohort comparison", *British Journal of Anaesthesia*, .

- Liu, Y., Li, M., Yang, D., Zhang, X., Wu, A., Yao, S., Xue, Z. & Yue, Y. 2015, "Closed-loop control better than open-loop control of propofol TCI guided by BIS: a randomized, controlled, multicenter clinical trial to evaluate the CONCERT-CL closed-loop system", *PLoS One*, vol. 10, no. 4, pp. e0123862.
- Ljung, L. 1999, *System Identification: theory for the user. 2 edition*, Prentice Hall, Upper Saddle River, N.J., USA.
- Ljung, L. 2014, *System Identification Toolbox™. User's Guide*, The Mathworks, Inc., Natick, MA, USA.
- Ljung, L. & Glad, T. 1994, *Modelling of dynamic systems*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.J., USA.
- Locher, S., Stadler, K.S., Boehlen, T., Bouillon, T., Leibundgut, D., Schumacher, P.M., Wymann, R. & Zbinden, A.M. 2004, "A new closed-loop control system for isoflurane using bispectral index outperforms manual control", *Anesthesiology*, vol. 101, no. 3, pp. 591-602.
- Luginbuhl, M., Bieniok, C., Leibundgut, D., Wymann, R., Gentilini, A. & Schnider, T.W. 2006, "Closed-loop control of mean arterial blood pressure during surgery with alfentanil: clinical evaluation of a novel model-based predictive controller", *Anesthesiology*, vol. 105, no. 3, pp. 462-470.
- Lysakowski, C., Dumont, L., Pellegrini, M., Clergue, F. & Tassonyi, E. 2001, "Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanyl on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia.", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 86, no. 4, pp. 523-527.
- Marsh, B., White, M., Morton, N. & Kenny, G.N.C. 1991, "Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 67, no. 1, pp. 41-48.
- Mathews, D.M., Cirullo, P.M., Struys, M.M., De Smet, T., Malik, R.J., Chang, C.L. & Neuman, G.G. 2007, "Feasibility study for the administration of remifentanyl based on the difference between response entropy and state entropy", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 98, no. 6, pp. 785-791.
- McEwen, J.A. & Anderson, G.B. 1975, "Modeling the stationarity and Gaussianity of spontaneous electroencephalographic activity", *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, vol. 22, no. 5, pp. 361-369.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Méndez, J.A., Torres, S., Rebozo, J.A. & Rebozo, H. 2009, "Adaptive computer control of anesthesia in humans", *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 12, no. 6, pp. 727-734.
- Mertens, M.J., Olofsen, E., Engbers, F.H.M., Burm, A.G.L., Bovill, J.G. & Vuyk, J. 2003, "Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: Response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions", *Anesthesiology*, vol. 99, no. 2, pp. 347-359.
- Minto, C.F., Schnider, T.W., Egan, T.D., Youngs, E., Lemmens, H.J.M., Gambus, P.L., Billard, V., Hoke, J.F., Moore, K.H.P., Hermann, D.J., Muir, K.T., Mandema, J.W. & Shafer, S.L. 1997, "Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil I. Model development", *Anesthesiology*, vol. 86, no. 1, pp. 10-23.
- Monk, T.G., Saini, V.F.A.C.C., Weldon, B.C. & Sigl, J.C. 2005, "Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 100, no. 1, pp. 4-10.
- Morley, A., Derrick, J., Mainland, P., Lee, B.B. & Short, T.G. 2000, "Closed loop control of anaesthesia: an assessment of the bispectral index as the target of control", *Anaesthesia*, vol. 55, no. 10, pp. 953-959.
- Mortier, E., Struys, M., De Smet, T., Versichelen, L. & Rolly, G. 1998, "Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis", *Anaesthesia*, vol. 53, no. 8, pp. 749-754.
- National Institute for Clinical Excellence 2012, , *NICE Diagnostics Guidance: Depth of anaesthesia monitors – Bispectral index (BIS), E-Entropy and Narcotrend Compact M*. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg6>.
- Niño, J., De Keyser, R., Syafiie, S., Ionescu, C. & Struys, M. 2009, "EPSAC-controlled anesthesia with online gain adaptation", *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, vol. 23, no. 5, pp. 455-471.
- Nir, Y. & Tononi, G. 2010, "Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology", *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 14, no. 2, pp. 88-100.
- Nunes, R.R., Chaves, I.M., de Alencar, J.C., Franco, S.B., de Oliveira, Y.G. & de Menezes, D.G. 2012, "Bispectral index and other processed parameters of electroencephalogram: an update", *Revista Brasileira de Anestesiologia*, vol. 62, no. 1, pp. 105-117.

- Orliaguet, G.A., Lambert, F.B., Chazot, T., Glasman, P., Fischler, M. & Liu, N. 2014, "Feasibility of Closed-loop Titration of Propofol and Remifentanyl Guided by the Bispectral Monitor in Pediatric and Adolescent Patients: A Prospective Randomized Study", *Anesthesiology*, .
- Phillips, A., McLean, R., Devitt, J., & Harrington, E. 1993, "Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass.", *Canadian Journal of Anesthesia*, vol. 40, pp. 922-926.
- Picard, P. & Tramer, M.R. 2000, "Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review ", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 90, no. 4, pp. 963-969.
- Prichep, L.S., Gugino, L.D., John, E.R., Chabot, R.J., Howard, B., Merkin, H., Tom, M.L., Wolter, S., Rausch, L. & Kox, W.J. 2004, "The Patient State Index as an indicator of the level of hypnosis under general anaesthesia ", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 92, no. 3, pp. 393-399.
- Punjasawadwong, Y., Phongchiewboon, A. & Bunchungmongkol, N. 2014, "Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery", *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 6, pp. CD003843.
- Puri, G.D., Mathew, P.J., Biswas, I., Dutta, A., Sood, J., Gombar, S., Palta, S., Tsering, M., Gautam, P.L., Jayant, A., Arora, I., Bajaj, V., Punia, T.S. & Singh, G. 2015, "A Multicenter Evaluation of a Closed-Loop Anesthesia Delivery System: A Randomized Controlled Trial", *Anesthesia and Analgesia*. Apr 21. [Epub ahead of print]
- Rampil, I.J. & Matteo, R.S. 1998, "A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia", *Anesthesiology*, vol. 89, no. 4, pp. 980-1002.
- Reboso, J.A., Méndez, J.A., Reboso, H.J. & González-Miranda, F. 2007, *Closed-Loop Control of Propofol Infusion using the BIS: Preliminary Results*.
- Roberts, F.L., Dixon, J., Lewis, G.T., Tackley, R.M. & Prys-Roberts, C. 1988, "Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme", *Anaesthesia*, vol. 43 Suppl, pp. 14-17.
- Rosow, C. & Manberg, P.J. 2001, "Bispectral index monitoring", *Anesthesiology Clinics of North America*, vol. 19, no. 4, pp. 947-966.
- Rutter, D.V., Morgan, M., Lumley, J. & Owen, R. 1980, "ICI 35 868 (Diprivan): A new intravenous induction agent—A comparison with methohexitone.", *Anaesthesia*, vol. 35, pp. 1188-1192.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Sakai, T., Singh, H., Mi, W.D., Kudo, T. & Matsuki, A. 1999, "The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion.", *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 43, pp. 212-216.
- Sakai, T., Matsuki, A., White, P.F. & Giesecke, A.H. 2000, "Use of an EEG-bispectral closed-loop delivery system for administering propofol", *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 44, no. 8, pp. 1007-1010.
- Särkelä, M. 2008, *Monitoring Depth of Anesthesia with Electroencephalogram: Methods and Performance Evaluation*, Tesis doctoral. Helsinki University of Technology.
- Sawaguchi, Y., Purutani, E., Shirakami, G., Araki, M. & Fukuda, K. 2003, "A model predictive sedation control system under total intravenous anesthesia.", *Proc. of the IEEE EMBS Asian-Pacific Conference on Biomedical Engineering*, , pp. 358-359.
- Schmidt, G.N., Bischoff, P., Standl, T., Lanke, G., Hilbert, M. & am Esch, J.S. 2004, "Comparative Evaluation of Narcotrend(TM), Bispectral Index(TM), and Classical Electroencephalographic Variables During Induction, Maintenance, and Emergence of a Propofol/Remifentanyl Anesthesia", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 98, no. 5, pp. 1346-1353.
- Schnider, T. & Minto, C. 2008, "Pharmacokinetic models of propofol for TCI [6]", *Anaesthesia*, vol. 63, no. 2, pp. 206.
- Schnider, T.W., Luginbuhl, M., Petersen-Felix, S. & Mathis, J. 1998a, "Unreasonably low bispectral index values in a volunteer with genetically determined low-voltage electroencephalographic signal", *Anesthesiology*, vol. 89, no. 6, pp. 1607-1608.
- Schnider, T.W., Minto, C.F., Gambus, P.L., Andresen, C., Goodale, D.B., Shafer, S.L. & Youngs, E.J. 1998b, "The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers", *Anesthesiology*, vol. 88, no. 5, pp. 1170-1182.
- Schnider, T.W., Minto, C.F., Shafer, S.L., Gambus, P.L., Andresen, C., Goodale, D.B. & Youngs, E.J. 1999, "The influence of age on propofol pharmacodynamics", *Anesthesiology*, vol. 90, no. 6, pp. 1502-1516.
- Schüttler J, & Schwilden H, 1997, "Closed-loop systems in clinical practice", *Current Opinion in Anesthesiology*, vol. 9, pp. 457-461.

- Schuttler, J., & Schwilden, H.P., 1999, "Present state of closed-loop drug delivery in anesthesia and intensive care.", *Acta Anaesthesiologica Belgica*, vol. 50, no. 1/23/2013, pp. 187-191.
- Scott, L.J. & Perry, C.M. 2005, "Remifentanyl: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia ", *Drugs*, vol. 65, no. 13, pp. 1793-1823.
- Sebel, P.S., Bowdle, T.A., Ghoneim, M.M., Rampil, I.J., Padilla, R.E., Gan, T.J. & Domino, K.B. 2004, "The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study ", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 99, no. 3, pp. 833-839.
- Sebel, P.S., Lang, E., Rampil, I.J., White, P.F., Cork, R., Jopling, M., Smith, N.T., Glass, P.S. & Manberg, P. 1997, "A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect ", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 84, no. 4, pp. 891-899.
- Sepúlveda, P.O. 2011, "¿Que aprendimos de los modelos de propofol?", *Revista Chilena de Anestesia*, vol. 40, pp. 66-76.
- Sepulveda, P.O., Cortinez, L.I., Recart, A. & Munoz, H.R. 2010, "Predictive ability of propofol effect-site concentrations during fast and slow infusion rates ", *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 54, no. 4, pp. 447-452.
- Sessler, D.I., Sigl, J.C., Kelley, S.D., Chamoun, N.G., Manberg, P.J., Saager, L., Kurz, A. & Greenwald, S. 2012, "Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia", *Anesthesiology*, vol. 116, no. 6, pp. 1195-1203.
- Sloan T.B. 2004, "Monitoring the Brain and Spinal Cord.", *International Anesthesiology Clinics*, vol. Volume 42 (2), pp. 1-23.
- Sloan, T.B. 2004, "Monitoring the Brain and Spinal Cord", *International Anesthesiology Clinics*, vol. 42, pp. 1-23.
- Söderström, T. & Stoica, P. 1994, *System Identification*, Prentice-Hall, United Kingdom.
- Sreenivas, Y., Lakshminarayanan, S. & Rangaiah, G.P. 2009, "Advanced Control Strategies for the Regulation of Hypnosis with Propofol", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 48, no. 8, pp. 3880-3897.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Storm, H. 2008, "Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain", *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 21, no. 6, pp. 796-804.
- Struys, M., De Smet, T. & Mortier, E.P. 2003, "Closed loop Anaesthesia. Euroanaesthesia", *ESA Refresher Course*, , pp. 88-91.
- Struys, M.M., De Smet, T., Versichelen, L.F., Van De Velde, S., Van Den Broecke, R. & Mortier, E.P. 2001, "Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration", *Anesthesiology*, vol. 95, no. 1, pp. 6-17.
- Struys, M.M., Mortier, E.P. & De Smet, T. 2006, "Closed loops in anaesthesia", *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, vol. 20, no. 1, pp. 211-220.
- Thornton, C., Barrowcliffe, M.P., Konieczko, K.M., Ventham, P., Dore, C.J., Newton, D.E. & Jones, J.G. 1989, "The auditory evoked response as an indicator of awareness", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 63, no. 1, pp. 113-115.
- Tighe, P.J., Badiyan, S.J., Luria, I., Lamptang, S. & Parekattil, S. 2010, "Robot-assisted airway support: a simulated case", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 111, no. 4, pp. 929-931.
- Torrico, B.C., De Keyser, R., Ionescu, C. & Normey-Rico, J.E. 2007, "Predictive Control with Robust Dead-Time Compensation: Application to drug dosing during Anesthesia.", *Preprints of the 7th IFAC Symposium on Nonlinear Control Systems*, .
- Tunstall, M.E. 1977, "Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section", *British Medical Journal*, vol. 1, no. 6072, pp. 1321.
- Vanluchene, A.L., Vereecke, H., Thas, O., Mortier, E.P., Shafer, S.L. & Struys, M.M. 2004, "Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: A comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response", *Anesthesiology*, vol. 101, no. 1, pp. 34-42.
- Varvel, J.R., Donoho, D.L. & Shafer, S.L. 1992, "Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps", *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol. 20, no. 1, pp. 63-94.
- Viertio-Oja, H., Maja, V., Sarkela, M., Talja, P., Tenkanen, N., Tolvanen-Laakso, H., Paloheimo, M., Vakkuri, A., Yli-Hankala, A. & Merilainen, P. 2004, "Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module", *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 48, no. 2, pp. 154-161.

- von Dincklage, F. 2015, "Monitoring of pain, nociception, and analgesia under general anesthesia : Relevance, current scientific status, and clinical practice", *Der Anaesthesist*, .
- Vuyk, J., Engbers, F.H., Burm, A.G., Vletter, A.A. & Bovill, J.G. 1995, "Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 81, no. 6, pp. 1275-1282.
- Vuyk, J., Mertens, M.J., Olofsen, E., Burm, A.G.L. & Bovill, J.G.F.F.A.R.C.S.I. 1997, "Propofol Anesthesia and Rational Opioid Selection: Determination of Optimal EC50-EC95 Propofol-Opioid Concentrations that Assure Adequate Anesthesia and a Rapid Return of Consciousness", *Anesthesiology*, vol. 87, no. 6, pp. 1549-1562.
- Wang, H., Cork, R. & Rao, A. 2007, "Development of a new generation of propofol", *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 20, no. 4, pp. 311-315.
- Wang, L.P., McLoughlin, P., Paech, M.J., Kurowski, I. & Brandon, E.L. 2007, "Low and moderate remifentanil infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 104, no. 2, pp. 325-331.
- Wietasch, J.K., Scholz, M., Zinserling, J., Kiefer, N., Frenkel, C., Knüfermann, P., Brauer, U. & Hoeft, A. 2006, "The performance of a target-controlled infusion of propofol in combination with remifentanil: A clinical investigation with two propofol formulations", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 102, no. 2, pp. 430-437.
- Wilhelm, W. & Kreuer, S. 2008, "The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanil", *Critical Care*, vol. 12(Suppl 3):S5.
- Wright, P.M. 1998, "Population based pharmacokinetic analysis: why do we need it; what is it; and what has it told us about anaesthetics?", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 80, no. 4, pp. 488-501.
- Yufune, S., Takamatsu, I., Masui, K. & Kazama, T. 2011, "Effect of remifentanil on plasma propofol concentration and bispectral index during propofol anaesthesia", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 106, no. 2, pp. 208-214.